

Aus der Städtischen Frauenklinik Fulda,
einem Lehrkrankenhaus der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. E. Göllner

HÄMOGLOBINREGENERATION UND VERHALTEN
DER MITTLEREN SEGMENTZAHL DER
NEUTROPHILEN GRANULOCYTEN UNTER
EISEN- UND FOLSÄUREGABEN IM FRÜHEN WOCHENBETT
(DOPPELBLINDSTUDIE)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —

REINHARD RÜTTGER
—
aus Körle, Kreis Melsungen

Marburg 1974
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Städtischen Frauenklinik Fulda,
einem Lehrkrankenhaus der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. E. Göltner

HÄMOGLOBINREGENERATION UND VERHALTEN
DER MITTLEREN SEGMENTZAHL DER
NEUTROPHILEN GRANULOCYTEN UNTER
EISEN- UND FOLSÄUREGABEN IM FRÜHEN WOCHENBETT
(DOPPELBLINDSTUDIE)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

REINHARD RÜTTGER
aus Körle, Kreis Melsungen

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 17. September 1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. E. Göltner

Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Fragestellung	7
Methodik und Untersuchungsgut	8
Ergebnisse	12
Diskussion	44
Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis	50

E I N L E I T U N G U N D F R A G E S T E L L U N G

Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett stellen besondere Anforderungen an den Eisenhaushalt und die rote Blutbildung der Frau. Da der Organismus der menstruierenden nichtschwangeren Frau, was die Blutbildung betrifft, oft schon an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit steht, wundert es nicht, daß während der Schwangerschaft fast die Hälfte der Frauen Hämoglobinkonzentrationen unter 12,0 g% haben (Göltner 1961 u.a.) . Es handelt sich um Schwangerschaftsanämien, wobei man von einer leichten Anämie bei Hämoglobinkonzentrationen zwischen 12 und 11 g% spricht, von einer mittelschweren zwischen 11 und 9 g% und von einer schweren bei Werten unter 9 g%.

Das Absinken der Hämoglobinkonzentration in der Schwangerschaft resultiert zum einen Teil aus der sogenannten Schwangerschaftshydrämie , das heißt, das Plasmavolumen steigt bei Schwangeren um bis zu 600 ml an. Die absolute Hämoglobinmenge und die absolute Erythrocytenzahl bleiben konstant oder steigen nur leicht an, und so entsteht eine Verdünnung des Blutes mit einer Verminderung der Hämoglobinkonzentration. Zum anderen Teil entwickeln sich aber auch echte Anämien durch Mangel an für die Blutbildung unentbehrlichen Stoffen, wie Eisen und Folsäure. Die Mangelercheinungen sind bei der Schwangeren auf den um ein Mehrfaches gesteigerten Bedarf zurückzuführen. Derartige Anämien treten häufiger bei Mehrgebärenden auf, besonders wenn die einzelnen Schwangerschaften dicht aufeinander folgten. In 90 % der Fälle steht der Eisenmangel im Vordergrund, 1 - 4 % der Anämien werden Infektionen zugeschrieben und bis zu 5 % dem Folsäuremangel.

Im Folgenden soll nun die Bedeutung des Eisens und vor allem der Folsäure für den Stoffwechsel der Schwangeren und Wöchnerin dargestellt werden.

Eisen erfüllt seine Aufgabe im menschlichen Organismus im Wesentlichen als Bestandteil der Eisenporphyrine, wo es als zweiwertiges Ion komplex gebunden ist. Die wichtigsten Eisenporphyrine sind das Hämoglobin, das Myoglobin und die Cytochrome; für die Blutbildung interessiert jedoch nur das Hämoglobin, das zu 0,347 % Eisen enthält. Aus der täglichen Nahrung mit etwa 10 mg Eisen werden ca. 10 % also 1 mg resorbiert. Zum Transport im Organismus wird das Eisen reversibel an das Plasma-Transferrin gebunden und zur Speicherung in Leber, Milz und Knochenmark in Ferritin oder Hämosiderin umge-

wandelt. Die Gesamteisenmenge einer Frau mit 60 kg Körpergewicht liegt bei 2,0 - 2,5 g, wovon 1,5 - 2,0 g auf das Hämoglobineisen entfallen und 300 - 350 mg auf das Gewebeeisen (Zellhäm, Myoglobin); 300 - 500 mg sind als Ferritin oder Hämosiderin gespeichert und 1 - 2 mg kreisen an Plasma-Transferrin gebunden ständig im Blut. Der Eisenverlust kommt durch Zellabbau, Blutungen und Ausscheidung in Galle, Harn und Faeces zustande und beträgt 0,5 - 1 mg täglich (Brown, Moore, Göltner, Geigy-Tabellen). Diese ausgeglichene Eisenbilanz kann durch Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett, oft aber auch schon durch die normale Regelblutung erheblich gestört werden. Die Mehrbelastung des Eisenhaushalts einer Frau für die Austragung, Geburt und Stillzeit eines Kindes setzt sich zusammen aus: (Brown, Moore, Göltner)

1. Eisenbedarf für Zunahme der mütterlichen roten Blutbildung	400 - 600 mg
2. Eisengehalt der Placenta und Nabelschnur	30 - 170 mg
3. Eisenabgabe an den Feten	200 - 370 mg
4. Blutverlust unter der Geburt	90 - 310 mg
5. Stillzeit, 8 Wochen mit 0,5 - 1 mg/kg Milch	30 - 60 mg
insgesamt	750 - 1510 mg

Demgegenüber steht nur die Erhöhung der Eisenresorption aus der täglichen Nahrung auf das bis zu 4-fache. Da das oft nicht ausreicht, kommt es bei vielen geschlechtsreifen Frauen zu:

- A. - prälatentem Eisenmangel -
Verminderung der Eisenreserven in Leber, Milz und Knochenmark
- B. - latenter Eisenmangel -
Erniedrigung des Serumeisens, Anstieg des Serumtransferrins, Erhöhung der totalen Eisenbindungskapazität - Häufigkeit 40 - 50 %
- C. - manifestem Eisenmangel -
Absinken der Hämoglobinkonzentration, Reifungsstörung der roten Zellen im Knochenmark (hypochrome Anämie) - Häufigkeit (Hb $\leq$ 12,0 g%) bis zu 40 %

Die klinischen Symptome entwickeln sich langsam über einen längeren Zeitraum und sind zum Teil sehr unspezifisch. Bei prälatentem und latentem Eisenmangel kommt es vermehrt zu psychischer und physischer Leistungsschwäche, leichter Ermüdbarkeit, Mattigkeit, vermehrtem Schlafbedürfnis, Schlafstörungen, Kreislaufbeschwerden, Schwächeanfällen, Herzklopfen, Schwindelanfällen, Kopfschmerzen,

Ohrensausen, Appetitlosigkeit, kurzatmigkeit, Zungenbrennen, Parästhesien, Verstimmungen, Depressionen und Infektionsanfälligkeit. Wird der Eisenmangel manifest, kommen typische Epithelveränderungen hinzu : Brüchigkeit der Fingernägel, trockene Haut, Haarausfall, Mundwinkelrhagaden und selten eine Glossitis mit Papillenatrophie (Beutler) . ---

Unter dem Namen Folsäure versteht man heute die gut wasserlösliche Pterolyl-Mono-Glutaminsäure, die sich aus einem Pteridinrest, einem p-Aminobenzoessäure-Anteil und einem Glutaminsäuremolekül zusammensetzt. Sie gehört in die Gruppe der B-Vitamine.

Durch die Folatreduktase wird die zunächst inaktive Folsäure in die aktive Tetrahydrofolsäure überführt, welche aus dem körpereigenen Abbau stammende Einkohlenstoffeinheiten anlagern und sie dann für Synthesen bereitstellen kann. Die Folsäure wirkt damit als Koenzym der Einkohlenstoffeinheiten. Sie ist beteiligt an Steroidumwandlungen, der Purin- und Thymidylatbiosynthese, der Proteinbiosynthese, der Phosphatidbiosynthese und -abbau, der Serinbiosynthese und -abbau, dem Phenylalanin-, Glycin- und Histidinabbau. Besonders wichtig für die Zelle ist die Umwandlung von Uridylat in Thymidylat, die die Reduplikation der DNS und damit die Zellteilungen ermöglicht, denn dieser Schritt kann nicht durch Seitenreaktionen überbrückt werden (Roetz, Merker) . Eine mangelnde Folatversorgung wird sich also in erster Linie in einer Hemmung der DNS-Synthese und morphologisch an den Zellkernen bemerkbar machen.

Mit der täglichen Nahrung nimmt ein Mensch etwa $680 \mu\text{g}$ Gesamtfolat auf, wovon ca. $270 \mu\text{g}$ aktiv resorbiert werden. Diese Menge besteht zu 80 % aus freiem und zu 20 % aus gebundenem Folat, vorwiegend Heptaglutamat (Anderson et al.) . Die Folatproduktion der Colonflora ist für den Menschen wahrscheinlich ohne Bedeutung, weil im Colon vermutlich keine Folareorption mehr erfolgt (Denko et al.) . Für die Normalwerte des Serumfolatspiegels gibt es in der Literatur recht unterschiedliche Angaben (Reizenstein 1965, Santini et al. 1966, Chanarin 1968) . In Deutschland wurden sie von Göltner zwischen 30 und 7 ng pro ml Serum angegeben. Der Folatbedarf beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. $200 \mu\text{g}$ resorbiertes Folat pro die; der Gesamtbedarf einer Schwangeren wird jedoch auf 400 - $1000 \mu\text{g}$ /die geschätzt (Pritchard) . Diese Angabe zeigt schon die besondere Disposition der Schwangeren für einen Folatmangel.

Nun seien zunächst die Möglichkeiten genannt, mit denen man Folsäure

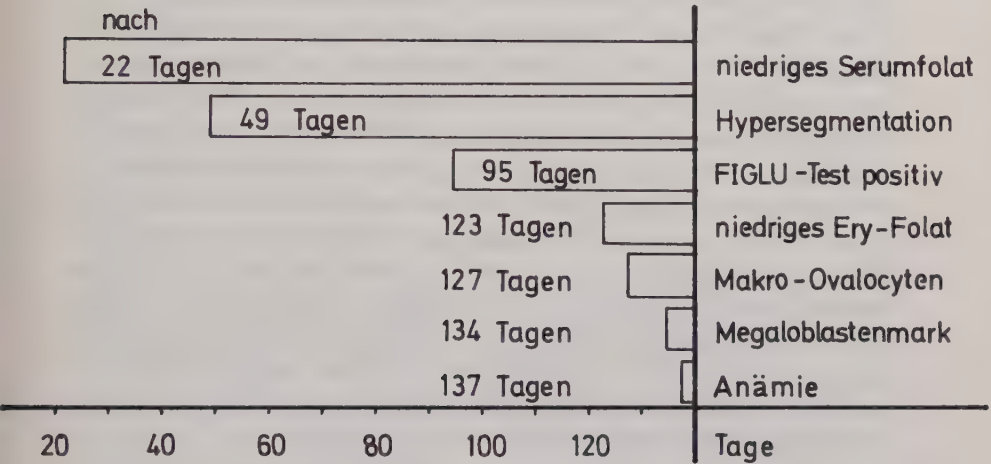
im Erythrocyten oder im Serum nachweisen kann.

Im Vordergrund stehen die mikrobiologischen Methoden, die von mehreren Autoren angegeben wurden (Andrews/Schweigert, Jukes, u.a.). Die jüngste weiterentwickelte Technik von Chanarin (1971) hat eine untere Empfindlichkeitsgrenze von 1 ng Folat pro ml. Die verwendeten Testorganismen richten sich nach der Art des Folats, das man bestimmen will; so wächst zum Beispiel *Streptokokkus faecalis* auf glutaminsäurefreien Folaten und Monoglutamaten, während *Lactobacillus casei* Mono- und Triglutamate sowie deren reduzierte Formen vorzieht. Chemische Methoden haben sich für die Folsäurebestimmung nicht bewährt. Eine nuklearmedizinische Methode ist 1971 von Mantzos/Athen auf der 9. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin beschrieben worden. Bei dieser kompetitiven Proteinbindungstechnik konkurrieren radioaktiv markierte Folsäure bekannter Konzentration und nicht radioaktiv markierte Folsäure unbekannter Konzentration um die Rezeptoren eines spezifischen Transportproteins, das aus Schweineserum gewonnen wird. Schließlich hat Chanarin noch die Reticulo-cytenantwort auf eine kleine Folsäuregabe als möglichen Hinweis auf ein erniedrigtes Serumfolat angegeben.

Über die Häufigkeit des Folsäuremangels in der Schwangerschaft bzw. der folsäuremangelbedingten megaloblastären Schwangerschaftsanämie schwanken die Ausführungen der Autoren beträchtlich (Hansen, Zachau-Christiansen et al., Hibbard). Das liegt zum Teil an dem verschiedenen Untersuchungsgut, denn während in den ärmeren Gegenden Nordenglands zum Beispiel ein Folsäuremangel in der Schwangerschaft bei etwa 5 % der Patientinnen auftritt, liegt die Häufigkeit in Südeuropa bei weniger als 1 % (Chrisholm 1966). Außerdem kommen noch konstitutionelle Faktoren und gelegentlich auftretende Darmresorptionsstörungen hinzu (Chanarin u.a. 1965). Über die Häufigkeit des Folsäuremangels in Deutschland berichtet eine Arbeit von Göltner, Striegel und Schüßler. Danach konnte bei 4,4 % der Schwangeren und bei 6 % der Wöchnerinnen ein leichter bis mittelschwerer Folatmangel nachgewiesen werden. Schwere Mangelzustände wurden nicht beobachtet. --

Neuere Erkenntnisse über die klinischen Befunde eines Folsäuremangels verdanken wir V. Herbert/Boston, der im Jahre 1962 Freiwillige über 20 Wochen mit einer Folsäuremangeldiät ernährte und beobachtete. Schon nach 22 Tagen konnte er erniedrigte Serumfolatwerte feststellen, und eine vermehrte Segmentation der neutrophilen Granulocytenkerne trat nach 49 Tagen auf. Nach 95 Tagen konnte man nach

einer Histidinbelastung im Harn Formiminoglutaminsäure (FIGLU) nachweisen. (Zum vollständigen Abbau des Histidin ist Folsäure notwendig. Bei Folsäuremangel bleibt der Histidinabbau auf der Stufe der Formiminoglutaminsäure stehen !) Das Erythrocytenfolat war nach 123 Tagen erniedrigt, und Makroovalocyten konnte man nach 127 Tagen beobachten. Ein Megaloblastenmark folgte nach 134 und die Anämie schließlich nach 137 Tagen Folatmangelernährung.



Klinische Befunde bei 20-wöchiger Folatmangelernährung
(nach V.Herbert)

Tritt ein Folatmangel in der Gravidität auf, bestehen zahlreiche Gefahren für Mutter und Kind. Hibbard et al. konnten 1965 65 % aller Mißbildungen, 24 % der Placentae praeviae, 32 % der Aborte, 44 % der Blutungen, 23 % der leichten und 71 % der schweren Anämien durch einen positiven FIGLU-Test auf einen Folsäuremangel zurückführen. Auch Göltner et al. fanden bei über 2 Dritteln der Patientinnen mit leichtem bis mittelschwerem Folatmangel klinische Besonderheiten wie vorzeitige Placentalösungen, Pyelonephritis gravidarum, Präeklampsie, Hydramnion und struma congenita. Betrachtet man die Möglichkeiten der Diagnostik eines Folsäuremangels, so ist es sinnvoll von der zeitlichen Abfolge der klinischen Befunde bei einer Folatmangelernährung auszugehen. Zunächst ist zu bemerken, daß das einzige Symptom, das eine Patientin zum Arztbesuch veranlassen, bzw. einen behandelnden Arzt auf einen pathologischen Prozeß

aufmerksam machen könnte, die Anämie, erst ganz zum Schluß nach 137 Tagen auftritt. In einer Gravidität würde also etwa eine vorzeitige Placentalösung, eine Pyelonephritis gravidarum oder eine Präeklampsie auftreten, bevor die Patientin wegen eines Folsäuremangels behandelt werden könnte.

Ganz gleich ob man jede Schwangere oder nur Patientinnen mit einer Risikoschwangerschaft vorsorglich auf Folsäuremangel untersuchen will, benötigt man eine einfache von jedem Routinelabor durchzuführende Methode, die schon frühzeitig Hinweise auf einen drohenden Folatmangel gibt. Alle oben beschriebenen Techniken zur Bestimmung des Erythrocyten- bzw. des Serumfolats übersteigen jedoch die laboratoriumsdiagnostischen Möglichkeiten einer Frauenklinik und erst recht die einer Frauenarztpraxis. Aus diesem Grund haben Göltner und Leikam die Bedeutung der mittleren Kernsegmentzahl der neutrophilen Granulocyten zur Früerkennung eines Folatmangels in der Schwangerschaft untersucht, denn die Hypersegmentation tritt nach den Untersuchungen Herberts schon relativ früh auf, 49 Tage nach Beginn einer Folsäuremangeldiät oder eines gesteigerten Bedarfs in der Gravidität. Die ersten Untersuchungen in dieser Richtung stammen von Kitay et al. Er definierte die Mittlere Segmentzahl der neutrophilen Granulocyten als

$$MSZ = \frac{\text{Gesamtzahl der Segmente in 100 Leukocyten}}{100}$$

Diese Methode bietet folgende Vorteile : Sie ist

1. einfach und objektiv,
2. spezifisch bis auf B_{12} -Mangel oder chronische Nierenleiden und
3. wird sie nicht durch Eisenmangel verdeckt.

Kitay fand einen Normalwert der Mittleren Segmentzahl für Nichtschwangere von 3,07 und für Schwangere und Wöchnerinnen von 2,90. Er untersuchte mehr als 100 Patientinnen mit einer Mittleren Segmentzahl größer 3,26 über 9 Monate. 44 dieser Patientinnen entnahm er ein Knochenmarkspunktat und fand bei 37 ein Megaloblastenmark; bei 33 Patientinnen wurde das Serumfolat bestimmt, und 25 (83%) zeigten Serumfolatwerte unter 4 ng/ml und 21 (70%) unter 3 ng/ml. Korrelationen zwischen erhöhter Mittlerer Segmentzahl und den Serumeisenwerten wurden nicht beobachtet. --

Die vorliegende Arbeit soll prüfen, wie man im frühen Wochenbett mit Eisen- und Folsäuregaben Anämien am günstigsten beeinflussen kann. Da die Entwicklung der Schwangerschaftsanämie im Laufe der Schwan-

merschaft immer weiter fortschreitet und am Ende der Bluverlust unter der Geburt noch hinzukommt, erreicht die Hämoglobinkonzentration im Wochenbett allgemein einen Tiefpunkt. Aus diesem Grund wurde die Überprüfung des therapeutischen Effekts von Eisen- und Folsäuregaben an Wöchnerinnen ab dem 3.- 5. Tage post partum durchgeführt. Dabei sollte als Parameter der Eisengaben das rote Blutbild und als Parameter für die Wirksamkeit der Folattherapie die Mittlere Segmentzahl der neutrophilen Granulocyten dienen. Aus der oben geschilderten Bedeutung des Eisens und der Folsäure für den Organismus der Schwangeren und der Wöchnerin ergibt sich folgende Fragestellung an eine Therapie mit Eisen und Folsäure :

1. Wie verhält sich die rote Blutbildung (Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert, Erythrocytenzahl und Reticulocytenzahl) unter dem Einfluß von Eisen- und Eisen+Folsäuregaben im frühen Wochenbett im Vergleich zu unbehandelten Patientinnen ?
2. Wie werden die weißen Blutzellen in ihrer Gesamtzahl und der Mittleren Segmentzahl der neutrophilen Granulocyten durch Eisen- und Eisen+Folsäuregaben im frühen Wochenbett beeinflußt ?
3. Welche Beziehungen bestehen zwischen der Gesamtleukocytenzahl und der Mittleren Segmentzahl der neutrophilen Granulocyten unter Eisen- und Eisen+Folsäuretherapie in den ersten Wochen post partum ?

METHODIK UND UNTERSUCHUNGSZIEL

Die Untersuchungen wurden an 85 Mütterinnen durchgeführt, die sich bei Untersuchungsbeginn am 3.- 5. Tage post partum befanden. Es wurden aber nur solche Patientinnen genommen, bei denen man eine optimale Kooperation erwarten konnte. Patientinnen mit Preeklampsie, Eklampsien oder anderen Infektanämien, Präeklampsien und Eklampsien wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. 6 der 85 Mütterinnen waren durch eine Sectio caesarea entbunden worden; 5 hatten Zwillingsgeburten. 10 der 91 Kinder oder 11 % kamen mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g als Frühgeburten zur Welt.

Zur Bearbeitung der obengenannten Fragestellung teilten wir das Kollektiv in drei Gruppen, um eine mit Placebo, die zweite mit Eisen und die dritte mit Eisen+Folsäure zu behandeln. Die größtmögliche Objektivität für die Durchführung und Auswertung dieser Behandlung bot ein Doppelblindversuch. Dazu ließen wir uns von Arzneimittel-fabrik Dr. Schwarz Sanol GmbH 85 Packungen mit je 40 Kapseln Inhalt anfertigen. Die Kapseln waren äußerlich durch nichts zu unterscheiden, nur die Verpackungsgläser hatte man durchlaufen nummeriert. Nach ihrer chemischen Zusammensetzung waren die Kapseln in drei Gruppen aufgeteilt :

1. Placebo-Gruppe:	Zucker	480,0 mg
	Maisstärke	48,0 mg
	Cellulose-acetat-phtalat	60,0 mg
	Öl Ricini	12,0 mg
	Lebensmittelfarbstoff	0,1 mg
2. Eisen-Gruppe:	Ferroglycokollsulfat-Komplex	562,5 mg
3. Eisen+Folsäure-Gruppe:	Ferroglycokollsulfat-Komplex	562,5 mg
	Folsäure	480,0 µg

Zu welcher Gruppe die einzelnen Packungen gehörten wußten zu Beginn und während des Versuchs nur die Hersteller. Erst nach der vollständigen Beendigung der Untersuchungen und nachdem alle Ergebnisse vorlagen wurden die drei Gruppen aufgeschlüsselt.

Die Kapseln wurden an die zu untersuchenden Patientinnen ausgehändigt mit der Anweisung, eine Woche lang zwei Kapseln pro Tag zu nehmen, eine morgens eine abends und am 7. Tag zu einer Kontrollblutentnahme zu erscheinen ; ebenso anschließend drei Wochen lang pro Tag eine Kapsel immer zur gleichen Tageszeit einzunehmen und dann am 28. Tag zu einer letzten Kontrollblutuntersuchung zu kommen. Diese Anweisung war zusätzlich mittels eines Etiketts auf dem

Verpackungsglas notiert. Vor Untersuchungsbeginn erklärte der Stationsarzt den Patientinnen sinngemäß etwa folgendes: " Sie haben während Ihrer Schwangerschaft sehr viel Eisen an Ihr Kind abgegeben und bei der Geburt noch Blut und damit auch Eisen verloren. Aus diesen Gründen besteht bei Ihnen im Augenblick ein Eisenmangel, was nach einer Geburt aber fast immer der Fall ist. Wir wollen bei mehreren Frauen die Wirkung von Eisen und Folsäure auf die Blutbildung überprüfen und möchten Sie deshalb bitten, von diesen Kapseln eine Woche lang" Während der Behandlung wurden die Patientinnen noch mehrfach auf die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme und der Kontrollblutentnahmen hingewiesen.

Am Morgen vor der ersten Einnahme führten wir bei jeder Wöchnerin eine Blutentnahme durch und bestimmten folgende Werte :

1. die Hämoglobinkonzentration des Blutes
2. den Hämatokritwert
3. die Erythrocytenzahl und
4. die Leukocytenzahl.

Außerdem wurden zwei Blutausstriche angefertigt, von denen einer nach Färbung mit Brillantkresylblau zur Zählung der Reticulocyten und der zweite nach panoptischer Färbung nach Pappenheim (May-Grünwald-Giemsa) zur Bestimmung der Mittleren Segmentzahl der neutrophilen Granulocyten diente. Bei den weiteren Blutentnahmen am 7. und 28. Tag geschah das Gleiche. Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert, Erythrocyten- und Leukocytenzahl ermittelte ein Universalgerät der Firma "Coulter Elektronik" mit der Bezeichnung "Coulter Counter" im Zentrallabor des städtischen Krankenhauses Fulda. Zur Bestimmung der Reticulocytenzahl zählte ich jeweils 1000 Erythrocyten und die Zahl der gefundenen Reticulocyten ergab dann die Reticulocytenzahl in ‰. Auch die gesamte Zählung der Kernsegmente der neutrophilen Granulocyten wurde ausschließlich von mir durchgeführt und zwar mit 1250-facher Vergrößerung plus Ölimmersion. Nach 100 gezählten Zellen hatte man etwa folgendes Ergebnis. Beispiel :

1-segmentige Zellen	2-segmentige Zellen	3-segmentige Zellen	4-segmentige Zellen	5-segmentige Zellen	
10 x 1 =	30 x 2 =	40 x 3 =	15 x 4 =	5 x 5 =	
10	+ 60	+ 120	+ 60	+ 25	= <u>275</u>

Um die Gesamtsegmentzahl zu erhalten, muß man die Anzahl der gezählten Zellen mit der jeweiligen Segmentzahl multiplizieren und die Produkte addieren. Die Addition ergibt in unserem Beispiel bei den

100 ausgezählten Zellen eine Gesamtsegmentzahl von 275. Also ist die Mittlere Segmentzahl

$$MSZ = \frac{\text{Gesamtsegmentzahl}}{100} = \frac{275}{100} = 2,75$$

Eine Aussage über die Genauigkeit erhielt man durch die Bestimmung des mittleren Fehlers der MSZ-Zählung. Dazu wurden 5 Blutausstrichpräparate 3 mal gezählt und aus den Differenzen der Mittelwert gebildet. Die höchste Abweichung lag bei 0,19 und die niedrigste bei 0,02 ; der mittlere Fehler betrug 0,089 . Setzt man eine mittlere Segmentzahl von 2,75 gleich 100 %, so beträgt diese Abweichung 3,24 %.

Nachdem bei der letzten Patientin die letzte Blutkontrolle durchgeführt worden war und alle Untersuchungsergebnisse vorlagen, erfolgte die Auswertung zunächst anhand der Randomisierungsliste der Präparate. Wir hatten damit die Information, Präparat 1 z.B. gehört zur Gruppe C, Präparat 2 zur Gruppe B, Präparat 3 zur Gruppe A usw. Unbekannt blieb uns nach wie vor, welche Gruppe was enthielt. Jetzt konnte man das gesamte Patientengut in den drei Gruppen zusammenfassen und jede einzeln bearbeiten. Erst nachdem alle Blutwerte der verschiedenen Behandlungsgruppen analysiert worden waren, und die Ergebnisse feststanden, erfuhren wir den Schlüssel der Präparate. Zur Charakterisierung des Patientengutes sind in der folgenden Tabelle die Mittelwerte der wichtigsten Daten angegeben.

	Anzahl n	Alter in Jahren	Größe in cm	Gewicht in kg	Para	Blutverlust unter der Geburt in ml	Kinds-gewicht in "	Kinds-länge in cm
Placebo-Gruppe	24	26,6	165	77,0	1,8	225	3099	50
Eisen-Gruppe	23	28,1	164	75,6	2,0	274	3302	51
Eisen+Folsäure-Gruppe	25	25,5	165	70,5	1,8	250	3249	51

Tabelle 1 : Mittelwerte der wichtigsten Patientendaten der drei Versuchsgruppen

Die Gewichtsangaben der Patientinnen beziehen sich auf Messungen, die unmittelbar vor der Geburt durchgeführt wurden, während die Angabe der Geburtenzahl die letzte Geburt mit einschließt. Am Ende der Untersuchungsreihe waren von den 85 Patientinnen, die sich mit der Behandlung einverstanden erklärt hatten noch 72 zur letzten Blutkontrolle erschienen, was in etwa unseren Erwartungen entsprach.

Die biostatistische Auswertung der Ergebnisse wurde im Institut für medizinisch-biologische Statistik der Philipps-Universität Marburg vorgenommen. Für die Beurteilung der Blutbildveränderungen unter der kombinierten Eisen-Folsäure-Placebo-Therapie eignete sich am besten eine zweifaktorielle Varianzanalyse. Die Bildung der Korrelationen erfolgte nach der Formel von Koller :

$$\text{Korrelationskoeffizient } r = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

Die Konstruktion der Regressionsgeraden erfolgte ebenfalls nach Koller mit Hilfe des Schwerpunkts des Koordinatensystems mit den Koordinaten $\bar{x}$ und $\bar{y}$ und der Steigung R . Der Regressionskoeffizient R errechnet sich aus $R = r \cdot \frac{\bar{y}}{\bar{x}}$.

P L A C E B O - G R U P P E

n = 24

Präparate-Nr	Name der Patientin	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Para	Blutverlust und Geburt/ml	Kindeslänge/cm	Hämoglobin-konzentration des Blutes in g %			Reticulo-cytenzahl in %			Leukocytenzahl in 1 cmm Blut			Mittlere Segmentzahl der Leukocyten			Hämatokritwert des Blutes in %			Erythrocytenzahl in 1 cmm Blut		
							Hb ₁	Hb ₂	Hb ₃	R ₁	R ₂	R ₃	L ₁	L ₂	L ₃	MSZ ₁	MSZ ₂	MSZ ₃	HK ₁	HK ₂	HK ₃	E ₁	E ₂	E ₃
3	Rie.	37	82	2	100	3150	12,1	14,1	16,0	5	3	2	6000	7200	6400	2,69	2,75	2,58	36,0	44,0	47,5	3,7	4,6	4,9
4	Kri.	30	92	1	400	3900	9,7	10,1	12,5	16	14	8	7200	10000	8100	2,64	2,43	2,66	28,0	32,0	38,7	3,0	3,6	4,1
10	Sch.	19	84	2	100	3270	11,2	14,4	13,9	7	5	3	9800	6600	7700	2,78	2,54	2,53	33,0	42,0	41,6	3,9	4,8	4,4
12	Hei.	40	93	3	100	4100	10,2	12,6	14,1	12	17	3	8800	6000	6600	2,50	2,41	2,31	34,0	40,0	43,6	3,5	4,1	5,2
19	Mun.	24	69	1	100	3450	11,7	13,7	13,2	12	12	8	8500	9500	6200	2,70	2,83	2,96	37,7	42,0	42,0	4,0	4,2	4,6
25	Gro.	31	75	2	100	3350	15,3	15,4	13,8	13	13	13	13000	13000	7800	2,63	2,94	3,16	47,0	48,0	43,0	4,6	4,8	4,1
29	Bil.	35	86	2	500	3350	10,6	13,3	14,0	25	14	12	4000	7200	5500	2,96	2,76	2,86	31,0	44,4	43,2	3,6	4,6	5,1
35	Kre.	23	76	2	200	4020	12,2	12,3	15,9	16	13	5	12700	10700	8800	2,50	2,84	3,02	37,3	35,4	45,5	3,9	3,9	4,8
36	Fle.	17	67	1	300	2300	12,5	13,4	15,2	0	5	7	14000	11100	5300	2,68	2,79	2,93	59,0	59,5	40,5	4,1	4,2	4,8
37	Bad.	23	67	3	100	3630	12,6	14,0	15,2	19	10	6	7900	6200	7100	2,80	2,57	2,96	50,3	43,7	53,3	3,9	4,6	5,6
40	Ble.	25	73	2	100	2300	11,7	13,7	13,9	28	12	11	10700	7800	7000	2,54	2,51	2,51	43,7	41,8	43,5	3,0	4,5	4,6
44	Wei.	20	63	1	50	3320	14,1	14,5	14,0	3	1	4	11000	10900	5900	2,81	2,81	2,85	42,3	49,3	49,3	4,7	5,2	4,7
47	Joc.	30	76	1	100	5900	11,0	11,6	13,4	42	31	24	16600	13400	9400	3,05	2,88	2,74	37,2	35,7	43,6	3,1	3,0	3,7
44	Köl.	20	90	1	100	3400	10,3	12,0	14,6	18	11	10	16100	6100	7600	2,39	2,20	2,71	38,0	46,6	47,0	4,2	4,9	5,0
55	Men.	20	72	1	150	3400	10,3	12,0	13,2	19	14	11	8000	8200	7100	2,44	2,64	2,79	35,9	40,0	38,4	4,2	4,8	4,8
50	Gün.	21	73	1	100	3700	11,3	12,7	14,2	20	17	18	12700	10100	9700	2,42	2,45	2,62	37,5	39,1	39,0	4,0	4,3	4,4
63	Sch.	25	100	1	500	3000	10,6	12,1	14,0	24	17	16	9100	7700	6700	2,62	2,56	2,87	32,4	30,1	39,2	3,5	3,8	4,4
69	Her.	32	79	2	100	3600	12,6	13,4	14,4	10	8	5	10100	9200	8400	2,76	2,72	2,97	52,4	41,5	40,3	3,8	4,0	4,2
74	Leh.	21	70	1	200	3550	11,3	12,4	13,5	12	14	3	16400	6200	6000	2,65	2,65	2,73	37,5	39,0	40,8	3,9	4,0	4,6
75	Len.	28	80	4	5	5500	9,0	11,7	11,3	24	0	7	8500	10500	11500	2,59	2,97	2,75	29,1	29,6	29,0	2,9	3,3	4,5
9	Rob.	20	68	1	100	2000	11,7	13,4	14,0	11	5	3	13800	12300	5200	2,77	2,94	2,97	51,0	36,3	41,7	3,7	4,3	4,6
13	Arn.	25	70	1	200	1500	11,0	12,7	13,6	4	1	2	13000	11200	8500	2,44	2,67	2,76	31,8	31,9	33,6	3,4	3,4	4,2
17	Gol.	19	70	1	100	1910	11,0	12,8	12,9	7	1	7	15400	11200	6900	2,55	2,3	2,308	39,4	33,0	36,5	3,2	3,6	3,9
43	Böh.	30	64	4	5	2620	10,5	12,2	11,4	6	14	4	8100	11600	8200	2,68	2,81	2,83	39,2	37,1	42,7	3,3	4,0	4,9
	$\bar{x}$	26,6	77,0	1,8	225	3099	11,7	13,1	14,1	15	13	8	10042	9412	7550	2,64	2,66	2,70	35,7	39,6	42,5	3,7	4,2	4,6
	s	0,2	9,3	1,1	217	712	1,3	1,2	1,0	9	10	5	3253	2247	1454	0,17	0,20	0,20	4,9	5,2	3,8	0,5	0,6	0,4
	$\bar{x}$	1,0	2,0	0,2	44	139	0,3	0,2	0,2	2	2	1	664	459	297	0,04	0,04	0,04	1,0	1,1	0,8	0,1	0,1	0,1

s = Kaiserschnitt, kein Blutverlust gemessen

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

$\bar{x}$ = Standardabweichung des Mittelwerts

Name der Patientin	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Para	Blutverlust un- ter der Geburt/ml	Kindsgewicht in g	Kindslänge/cm	Hämoglobin- konzentration des Blutes in g %			Reticu- loeyten- zahl in %			Leukocytenzahl in 1 cmm Blut			Mittlere Segmentzahl der Leukocyten			Hämatokrit- wert des Blutes in %			Erythrocy- tenzahl in 1 cmm Blut		
							Hb ₁	Hb ₂	Hb ₃	R ₁	R ₂	R ₃	L ₁	L ₂	L ₃	MSZ ₁	MSZ ₂	MSZ ₃	HK ₁	HK ₂	HK ₃	E ₁	E ₂	E ₃
1 Mac.	30	67	2	200	3250	50	12,5	13,5	15,9	11	9	9	5000	5200	5300	2,89	2,38	2,60	38,0	44,0	43,0	4,2	4,2	4,6
5 Zin.	27	68	2	400	3500	50	9,4	12,0	14,5	14	6	4	7600	6400	4600	2,53	3,04	2,66	34,0	41,0	43,3	3,7	4,0	4,7
23 Zel.	37	73	3	100	3600	52	13,2	14,1	15,0	16	15	6	6100	6600	6200	2,66	2,74	2,73	40,3	43,3	45,2	4,1	4,4	4,6
24 Uhl.	27	65	1	200	3350	52	14,5	14,2	14,3	21	12	9	15600	10700	6200	2,29	2,58	2,76	45,2	44,1	44,1	4,6	4,6	4,6
27 Jäs.	30	90	2	200	3200	49	10,4	12,9	12,9	15	12	15	7800	7200	7900	2,64	2,72	2,62	34,0	37,1	40,0	3,6	4,0	4,3
28 Rom.	19	67	1	100	3730	53	12,0	13,4	13,9	8	17	9	10800	9800	5000	2,64	2,72	2,96	39,0	38,0	42,2	4,0	4,1	4,6
30 Cho.	27	69	3	200	3350	50	11,7	14,1	13,6	4	10	3	10400	10000	8400	2,41	2,47	2,76	37,2	40,0	41,0	4,0	4,1	4,4
33 Die.	24	74	2	300	3260	50	12,2	14,1	14,8	23	20	19	16400	11500	14400	2,56	2,46	2,79	38,8	43,3	42,7	4,1	4,7	4,6
34 Kun.	29	70	1	200	3670	53	12,6	12,5	11,5	10	5	4	13600	8600	5600	2,64	2,38	2,50	38,8	38,8	40,5	4,0	4,0	4,2
38 Fra.	35	81	2	100	3350	53	14,0	14,0	13,7	6	6	8	6600	7000	8600	2,93	2,85	2,70	41,2	43,7	43,6	4,6	4,6	4,7
41 Hil.	30	73	2	S	3850	54	10,1	10,2	13,1	12	28	14	11500	11300	6400	2,80	2,75	3,05	29,8	32,4	41,9	3,4	3,6	4,6
46 Bug.	32	85	3	500	3620	54	10,9	13,1	14,2	12	17	10	8200	11000	6600	2,66	2,53	2,89	32,6	44,6	47,0	4,1	5,3	5,4
48 Gü.	26	101	2	100	3900	54	12,4	13,4	13,9	20	11	8	9800	12700	7500	2,74	3,02	3,15	37,2	39,8	42,6	4,0	4,4	4,6
49 Her.	31	58	3	500	3320	52	9,5	8,6	13,3	24	36	6	14300	6000	5800	2,69	2,79	2,69	27,9	31,4	43,3	3,5	3,6	4,9
50 Wnu.	29	75	1	400	3620	52	10,7	10,1	12,7	11	10	8	14600	7400	4800	2,63	2,60	2,74	38,2	35,0	40,9	3,9	3,7	4,3
61 Hil.	29	72	2	350	2750	49	10,4	11,6	13,5	19	24	6	8600	6300	6400	2,70	2,84	3,06	31,9	36,4	36,6	3,4	3,9	4,3
62 Koc.	20	70	1	800	3650	53	11,1	12,5	12,8	16	11	15	11100	9000	7000	2,64	2,66	2,98	35,3	37,5	36,6	3,6	4,0	4,1
64 Sch.	25	100	2	100	3700	52	12,4	13,8	14,4	17	10	6	7300	6700	7800	2,63	2,86	2,72	39,3	43,2	39,3	4,3	4,3	4,7
65 Näd.	27	72	1	100	3700	55	13,0	14,3	15,0	14	5	2	15900	12500	8700	2,49	2,37	2,61	38,9	44,2	40,2	4,2	4,7	4,7
66 Sch.	29	81	3	100	3970	51	12,6	13,9	15,1	22	9	6	9800	6200	6200	3,00	2,74	3,02	38,1	42,9	41,8	4,3	4,8	5,1
18 Kro.	20	70	2	100	4500	43	13,8	13,1	14,5	5	4	1	17800	9700	7600	2,69	2,89	2,84	37,5	37,6	44,8	4,4	4,6	4,4
14 Gaß.	34	82	4	400	4650	57	11,3	11,6	12,2	9	13	7	10700	10000	8000	3,01	3,19	3,10	30,1	20,9	38,1	3,4	3,4	4,0
31 Klü.	24	77	2	50	3600	55	12,5	13,5	13,4	15	10	4	8600	6800	6500	2,45	2,74	2,83	36,2	41,7	38,7	4,7	5,0	5,0
$\bar{x}$	28,1	75,6	2,0	274	3382	51	11,9	12,8	13,8	14	13	8	10787	8635	7022	2,70	2,73	2,83	36,5	39,6	41,0	4,0	4,3	4,6
$\bar{g}$	4,3	10,5	0,8	216	753	5,2	1,4	1,5	1,0	6	8	5	3618	2292	2013	0,19	0,21	0,17	4,1	4,4	2,7	0,4	0,5	0,4
$\bar{Gx}$	0,9	2,2	0,2	45	154	1,0	0,3	0,3	0,2	1	2	1	745	478	420	0,04	0,04	0,04	0,8	0,9	0,6	0,1	0,1	0,1

S = Kaiserschnitt, kein
Blutverlust gemessen

$\bar{x}$ = Mittelwert

$\bar{G}$ = Standardabweichung

$\bar{Gx}$ = Standardabweichung
des Mittelwerts

EISEN + FOLSAURE - GRUPPE n = 25

Präparate-Nr.	Name der Patientin	Alter in Jahren	Gewicht in kg	Para	Blutverlust untl. der Geburt /ml	Kindsgewicht in g	Kindslänge/cm	Hämoglobin-konzentration des Blutes in g %			Reticulo-cytenzahl in %			Leukocytenzahl in 1 cmm Blut			Mittlere Segmentzahl der Leukocyten			Hämatokritwert des Blutes in %			Erythrocytenzahl in 1 cmm Blut		
								Hb ₁	Hb ₂	Hb ₃	R ₁	R ₂	R ₃	L ₁	L ₂	L ₃	MSZ ₁	MSZ ₂	MSZ ₃	HK ₁	HK ₂	HK ₃	E ₁	E ₂	E ₃
2	Sch.	31	80	2	200	4130	54	13,3	12,9	14,6	4	1	1	8400	8000	7300	2,60	2,89	2,82	46,0	40,0	44,0	4,3	4,7	4,5
6	Hei.	19	60	1	100	3000	49	10,9	12,4	15,0	18	12	10	9400	7600	7300	3,12	2,97	2,61	35,0	40,0	45,0	3,6	4,1	3,3
7	Hei.	30	60	1	200	2700	40	11,4	12,4	13,8	11	7	4	5600	11600	6300	2,48	2,69	2,7	43,0	43,0	41,1	3,9	4,2	4,1
11	Eck.	22	65	1	100	2700	50	12,1	13,3	14,6	21	7	4	10400	4800	5500	2,21	2,01	2,03	38,0	39,0	41,1	3,9	4,3	4,4
16	Jah.	22	59	2	200	3350	51	11,3	12,9	12,8	15	11	9	22400	1000	3200	2,93	2,83	2,36	39,0	40,0	42,0	4,2	4,1	4,2
20	Got.	20	76	2	200	3350	52	11,4	11,4	13,5	16	24	8	13700	12200	8100	3,19	3,06	3,33	37,0	35,0	41,1	4,1	3,9	4,7
22	Har.	32	80	3	100	3400	51	16,5	15,2	15,2	12	6	6	5500	7600	6200	2,81	2,80	2,96	51,0	46,4	46,2	5,7	5,2	5,1
26	Sau.	30	101	4	200	4430	55	11,6	13,9	14,1	13	18	12	13400	12900	7400	2,76	2,79	2,09	37,0	39,4	42,5	3,9	4,5	5,0
32	Hei.	31	54	4	400	3200	50	12,9	12,9	13,4	14	13	7	9500	7000	6200	2,01	2,09	2,37	41,1	38,0	40,0	4,1	3,9	4,0
39	Wei.	32	77	2	1000	3750	54	8,9	10,8	13,9	34	38	10	10300	10600	6800	2,11	2,52	2,62	44,0	31,1	44,8	3,7	4,4	4,4
42	Hei.	21	68	1	1000	3050	50	12,9	14,1	15,5	9	6	1	9000	10600	9000	2,98	2,96	3,12	36,9	45,8	47,8	4,3	5,2	5,2
45	Mül.	25	58	2	400	3460	54	11,9	13,3	14,2	27	28	14	6400	9000	4800	2,33	2,44	2,70	36,3	41,2	44,9	4,4	4,9	5,1
51	Bos.	38	74	4	100	3550	51	12,3	14,3	14,1	14	3	11	9400	7100	5800	2,93	2,97	3,45	37,4	44,5	47,1	4,4	4,9	5,1
53	Sch.	21	61	1	100	3600	56	11,5	13,7	13,5	10	7	6	9300	8400	6600	2,96	2,57	3,08	36,4	41,0	43,0	4,2	4,7	4,6
58	Gra.	29	67	2	150	3630	52	12,9	13,8	13,2	18	3	5	8200	4000	6600	3,14	2,10	2,97	39,9	41,7	39,2	4,1	4,3	4,3
59	App.	19	73	1	200	3450	52	12,4	14,3	13,6	16	10	2	11400	11500	7000	2,11	2,46	2,75	37,9	40,1	39,1	3,9	4,2	4,2
60	Got.	17	68	1	250	3200	50	13,3	14,0	15,1	8	4	3	7600	6400	8000	2,01	2,74	3,05	40,7	43,2	41,7	4,8	5,0	5,2
67	Tsc.	16	70	1	100	3120	50	11,0	11,8	14,8	10	12	6	13100	9100	9300	2,90	2,09	3,04	37,1	37,4	42,4	3,6	3,9	4,4
68	Döm.	18	77	1	150	3000	49	10,4	11,0	13,3	17	19	3	7300	8500	7500	1,76	2,66	3,36	32,2	34,3	36,3	3,6	3,9	4,4
71	Sch.	23	61	1	100	3300	52	12,9	12,6	14,1	30	14	9	11500	11500	5400	1,62	2,92	3,02	38,0	32,3	38,4	3,6	3,9	4,4
73	Br.	23	64	2	100	2750	50	13,9	14,9	14,2	20	1	2	10700	8600	7900	2,02	2,58	3,01	41,7	46,2	39,1	4,3	4,7	4,4
8	Bk.	42	101	9	3400	52	10,1	13,2	13,8	24	47	5	5	11000	10900	6600	2,81	2,66	3,08	31,8	35,9	45,3	3,9	4,5	5,2
15	Rüb.	31	70	2	100	3420	54	13,2	15,1	15,4	9	4	5	9700	6800	7200	2,77	2,17	2,95	35,9	41,2	45,3	3,9	4,4	5,0
21	Kü.	20	65	1	200	3510	53	9,2	9,7	11,7	5	12	4	9000	9700	5200	2,94	2,71	2,98	26,1	29,5	32,3	3,0	3,2	3,9
$\bar{x}$		25,5	70,5	1,8	250	3249	51	11,9	12,9	14,1	15	12	6	10440	9050	6746	2,69	2,75	2,38	37,4	40,1	42,1	4,0	4,3	4,0
σ		6,8	12,4	1,2	249	478	2,6	1,6	1,4	0,9	8	9	3	3464	2211	1091	0,35	0,28	0,32	5,4	4,5	3,5	0,6	0,5	0,4
$\sigma\bar{x}$		1,3	2,5	0,2	50	92	0,5	0,3	0,3	0,2	2	2	1	693	442	218	0,07	0,06	0,06	1,1	0,9	0,7	0,1	0,1	0,09

$\bar{x}$ = Kaiserschnitt, kein Blutverlust gemessen

σ = standardabweichung $\sigma\bar{x}$ = standardabweichung des Mittelwerts

E R G E B N I S S E

A. Untersuchung der Hämoglobinkonzentrationen

1. Mittelwerte und zeitliche Verläufe

Das Verhalten der Hämoglobinkonzentrationen während der vierwöchigen Behandlung mit den verschiedenen Präparaten zeigen folgende Tabellen und Diagramme :

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n.weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme in 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	Zunahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	24	11,7	13,1	14,1	1,4	1,0	2,4
Eisen	23	11,9	12,8	13,8	0,9	1,0	1,9
Eisen + Folsäure	25	11,9	12,9	14,1	1,0	1,2	2,2

Tabelle 2 : Hämoglobinkonzentration vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett (g%).

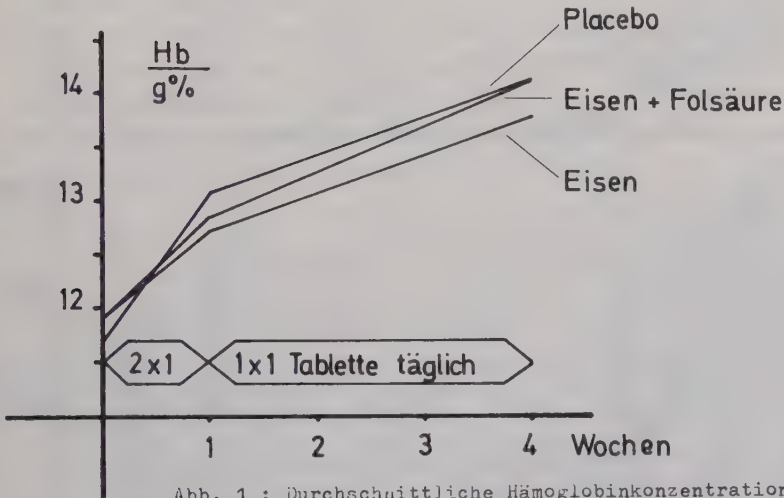
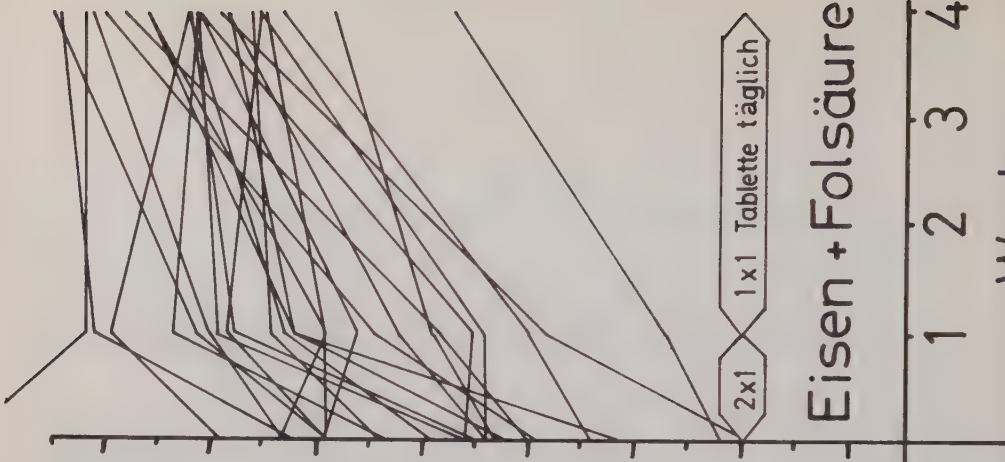
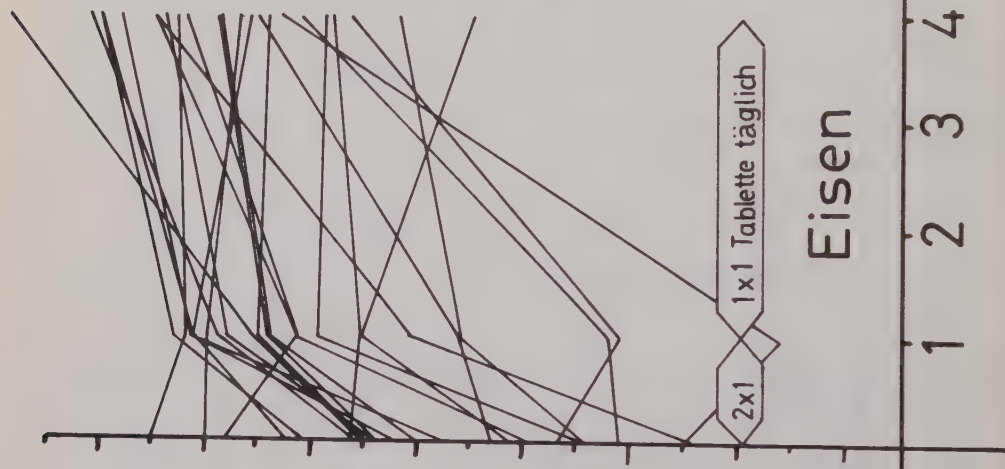
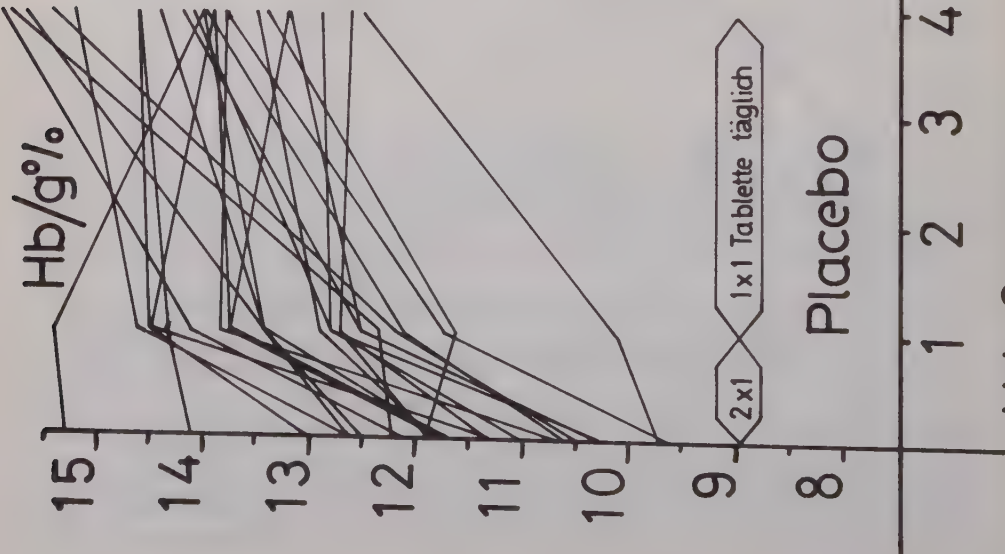


Abb. 1 : Durchschnittliche Hämoglobinkonzentration der Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäuregruppe im zeitlichen Verlauf.



Wochen

Abb. 2

Abb. 2 : Verlauf der Hämoglobinkonzentration bei den einzelnen Patientinnen der drei Untersuchungsgruppen

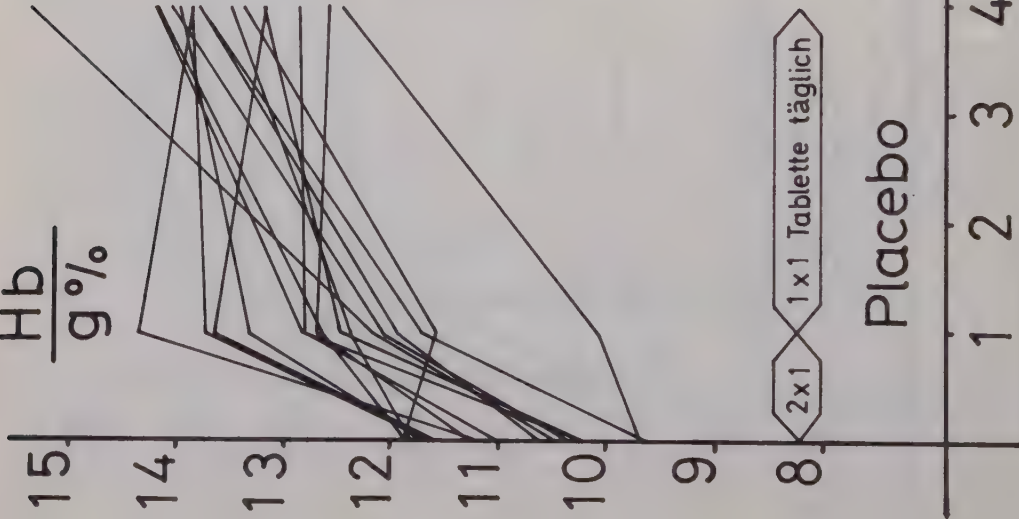
Bei Betrachtung der Abb. 1 und der Zahlen in Tabelle 2 kann man keinen wesentlichen Unterschied im Verhalten der einzelnen Gruppen feststellen. Auffällig ist nur, daß in der Placebo-Gruppe der stärkste Hb-Anstieg in der ersten Woche stattfand, während in den folgenden drei Wochen die Hb-Zunahme mit der der Eisen-Gruppe parallellläuft. Die Eisen+Folsäure-Gruppe hat den stärksten Hb-Anstieg vom 7.- 28.Tag mit 1 Kapsel pro die. Dies kommt in den Diagrammen der Abb. 2 nicht zum Ausdruck. Hier ähnelt sich das Verhalten der Hb-Konzentrationen außerordentlich stark, sodaß man ihren Geamtverlauf in etwa als gleich bezeichnen kann. Die zweifaktorielle Varianzanalyse der Hämoglobinkonzentrationen bestätigte in allen drei Gruppen einen signifikanten Anstieg des Hämoglobins vom Beginn bis zum Ende der Untersuchungen. Die Hb-Zunahme erfolgte aber ebenso in allen drei Gruppen vollständig gleichmäßig, d.h. es gibt weder zu Beginn, noch nach 7 Tagen, noch nach 28 Tagen einen signifikanten Unterschied im Hb-anstieg.

Es stellt sich nun die Frage, ob hohe Anfangs-Hb-Konzentrationen die Wirkung der Eisen-bzw. der Eisen+Folsäure-Gaben eventuell verschleiern konnten. Daraufhin haben wir den Verlauf der Hb-Konzentrationen nur bei den Patientinnen mit einem Anfangs-Hb $\leq 12,0$ g% in den einzelnen Gruppen gesondert untersucht.

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n.weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme in 7 Tg bei 2 Tbl./Tg	Zunahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	16	10,98	12,60	13,65	1,62	1,05	2,67
Eisen	11	10,68	11,82	13,33	1,14	1,51	2,65
Eisen + Folsre	13	10,84	12,20	13,87	1,36	1,76	3,03

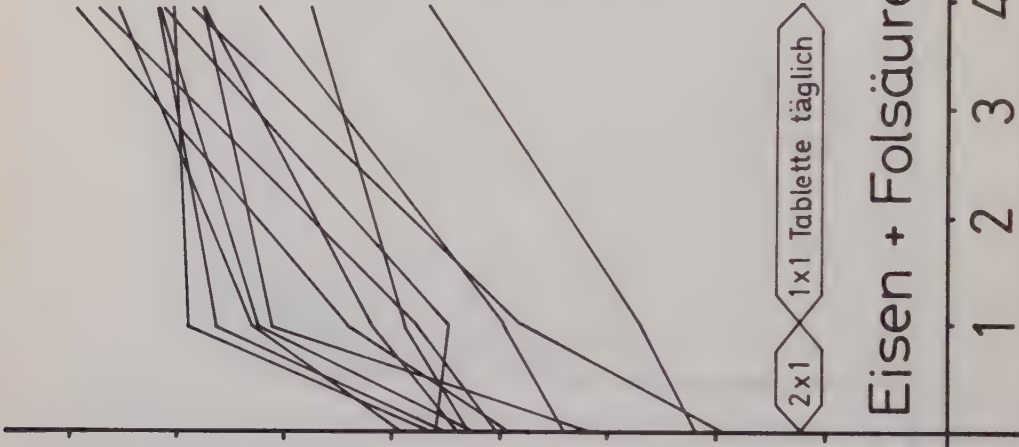
Tabelle 3 : Hämoglobinkonzentration vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett bei Anfangs-Hb-Konzentrationen $\leq 12,0$ g%

Hb
g%



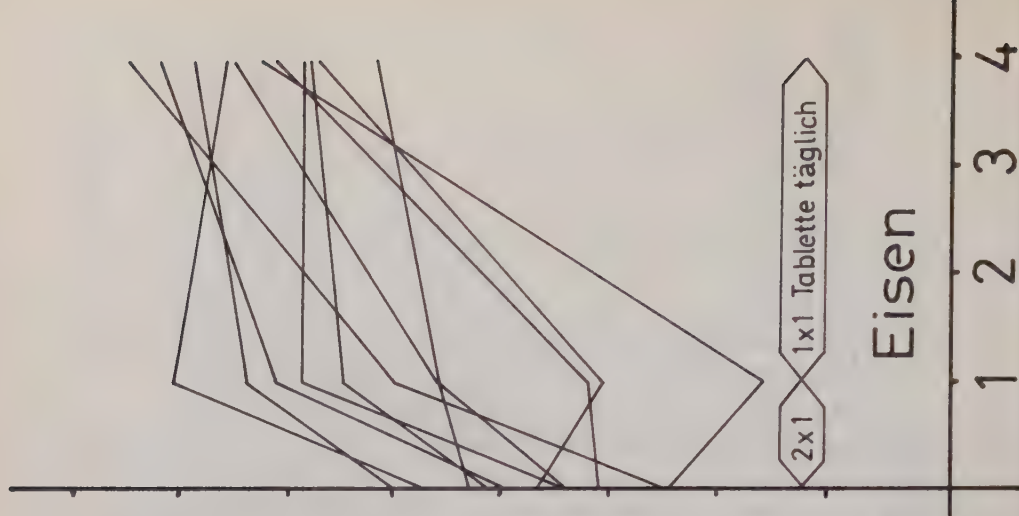
Placebo

2x1 1x1
1x1 Tablette täglich



Eisen + Folsäure

2x1 1x1
1x1 Tablette täglich



Eisen

2x1 1x1
1x1 Tablette täglich

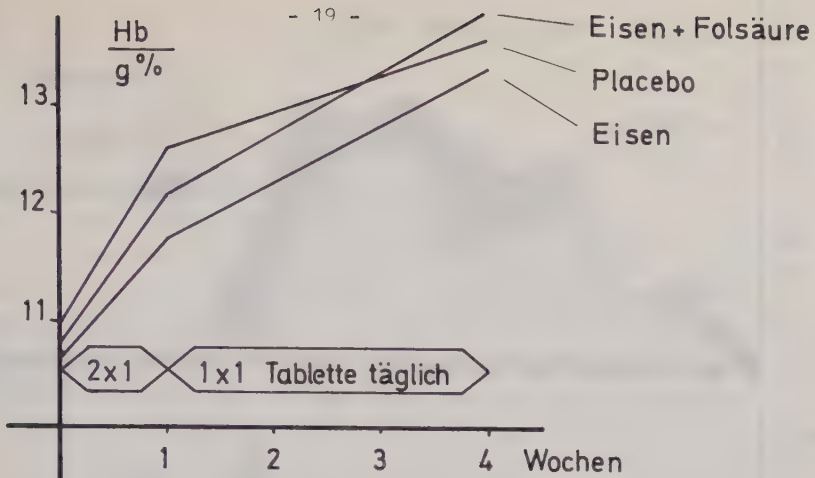


Abb. 3 : Mittlere Hb-Konzentrationen bei einem Anfangs-Hb $\leq 12,0$ g% im zeitlichen Verlauf

Abb. 4 : Verlauf der einzelnen Hb-Konzentrationen bei einem Anfangs-Hb $\leq 12,0$ g%

Sowohl die Tabelle 3 als auch die Diagramme 3 und 4 zeigen auch bei einem Anfangs-Hb $\leq 12,0$ g% keine wesentlichen Unterschiede im Hämoglobinanstieg der einzelnen Gruppen. Bei den Placebo-Patientinnen lag die größte Hb-Zunahme in den ersten 7 Tagen mit 2 Kapseln pro die. Dies kommt auch in den Diagrammen zum Ausdruck. Die Eisen+Folsäure-Patientinnen erreichten insgesamt den größten Hb-Anstieg, der hauptsächlich in den drei Wochen mit 1 Kapsel pro die stattfand. Er lag aber nur 0,36 bzw. 0,38 g% über dem der Wöchnerinnen unter Placebo- bzw. Eisengabe, so daß er sich statistisch nicht manifestieren ließ.

2. Häufigkeitsverteilungen der Hämoglobinkonzentration

Zur Darstellung der Häufigkeit bestimmter Hb-Werte wurden auf der Abszisse die Hämoglobinkonzentration in Intervallen zu je 0,5 g% eingetragen und auf der Ordinate die absolute Häufigkeit des Auftretens bestimmter Hb-Konzentrationen für die verschiedenen Gruppen.

Abb. 5 : Häufigkeitsverteilungen der Hämoglobinkonzentration zu Beginn, nach 7 Tagen und nach 28 Tagen einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäuretherapie im Wochenbett

Vor Behandlungsbeginn liegen die Werte breit gestreut zwischen 8,5 und 14,0 g% Hb und haben nur wenig Ähnlichkeit mit einer Normalverteilung. Das Häufigkeitsmaximum der mit Placebos behandelten Patientinnen liegt zwischen 11,5 und 12,5 g% und das der Eisen-

Absolute Häufigkeit der Fälle

- Placebo
- Eisen
- Eisen + Folsäure

zu Beginn

nach 7 Tagen

nach 28 Tagen

8,5 - 9,0
9,0 - 9,5
9,5 - 10,0
10,0 - 10,5
10,5 - 11,0
11,0 - 11,5
11,5 - 12,0
12,0 - 12,5
12,5 - 13,0
13,0 - 13,5
13,5 - 14,0
14,0 - 14,5
14,5 - 15,0
15,0 - 15,5
15,5 - 16,0
16,0 - 16,5

Gruppe bei 12,0 - 12,5 g%, während die Wöchnerinnen unter Eisen+ Folsäure keine besondere Häufung aufweisen.

Nach 7 Tagen ist die Streubreite der Hb-Werte immer noch sehr groß, und man sieht eine stark gegipfelte Häufigkeitsverteilungskurve von 8,5 - 15,5 g%. Die Placebo-Gruppe zeigt einen Schwerpunkt zwischen 12,0 und 13,0 g% und im Intervall 14,0 - 14,5 g% ; die Eisen-Gruppe bildet Maxima bei 13,0 - 13,5 und 14,0 - 14,5 g%. Am Ende der Behandlung ergänzen sich die einzelnen Gruppen mit kleinen noch bestehenden Unebenheiten zu einer Normalverteilungskurve. Die Hb-Werte schwanken zwischen 11,5 und 16,0 g% und das gemeinsame Maximum aller Patientinnen liegt zwischen 13,0 und 14,5 g%.

B. Untersuchung der Reticulocytenzahlen

1. Mittelwerte

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n.weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Abnahme in 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	Abnahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Abnahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	24	15,1	12,7	7,7	2,4	5,0	7,4
Eisen	23	14,0	13,1	7,9	0,9	5,2	6,1
Eisen + Folsäure	22	14,7	12,0	6,4	2,7	5,6	8,3

Tabelle 4 : Reticulocytenzahlen vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett in %

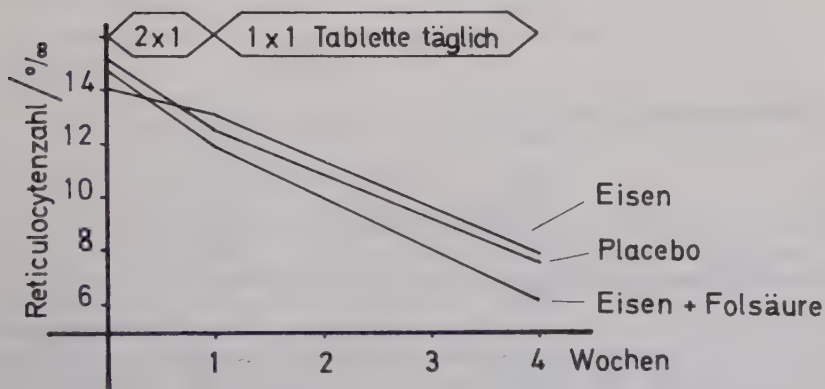
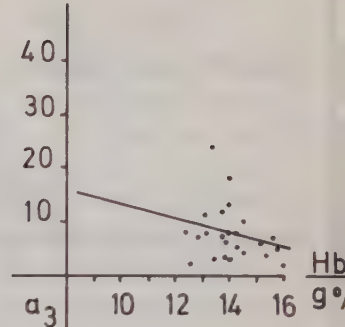
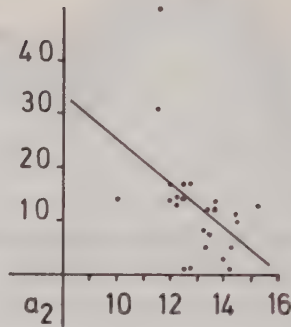
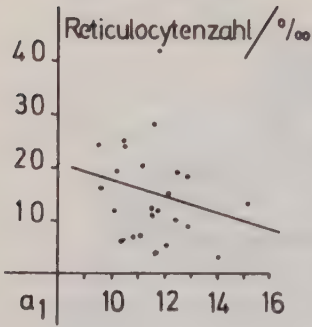


Abb. 6 : Mittlere Reticulocytenzahlen im zeitlichen Verlauf

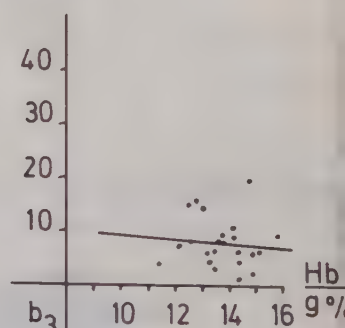
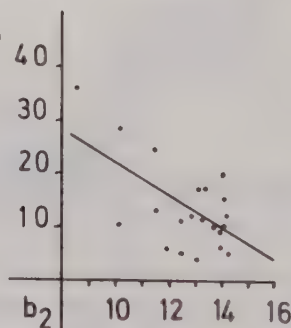
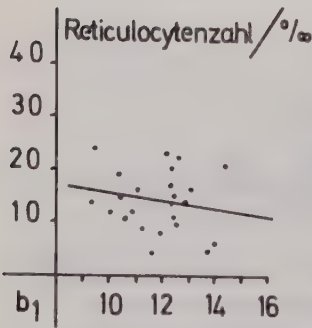
zu Beginn

nach 7 Tagen

nach 28 Tagen



Placebo



Eisen

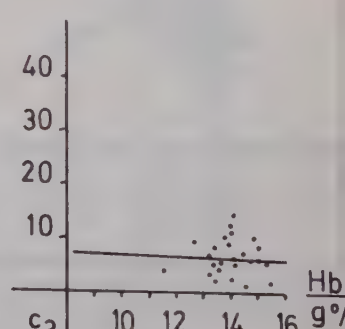
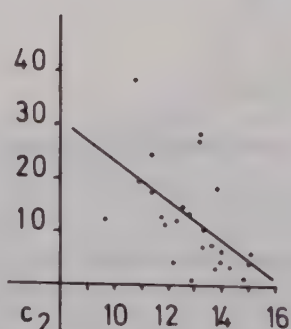
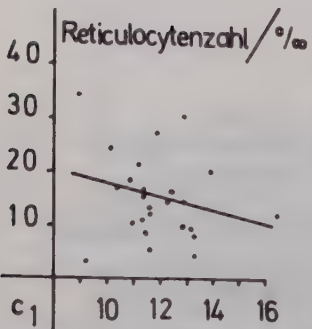


Abb.7

Eisen + Folsäure

Aus Tabelle 4 und Diagramm 6 ist ein gleichmäßiger Reticulocytenabfall während des Behandlungszeitraumes der Wöchnerinnen zu sehen. In keiner der drei Zählungen liegen die Mittelwerte der einzelnen Gruppen um mehr als 2 % auseinander. Die statistischen Ergebnisse bestätigen das optische Bild der Diagramme. Der Reticulocytenabfall ist durchweg signifikant ; es gab aber keine Wechselwirkungen zwischen den Gruppen, die die Stärke des Abfalls wesentlich beeinflussen konnten.

2. Reticulocytenzahl in Abhängigkeit zur Hb-Konzentration

Abb. 7a₁₋₃ - 7c₁₋₃ : Reticulocytenzahlen in Abhängigkeit zur Hämoglobinkonzentration zu Beginn, nach 7 Tagen und nach 28 Tagen einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäuretherapie im Wochenbett

Vor der Behandlung bestanden keine gesicherten Korrelationen zwischen der Hb-Konzentration und der Reticulocytenzahl. Die Korrelationskoeffizienten fielen zwar durchweg negativ aus, aber die daraus zu folgernde Aussage : je größer der Hb-Wert, umso kleiner die Reticulocytenzahl, blieb statistisch unbewiesen.

Das änderte sich nach 7 Tagen, als alle drei Behandlungsgruppen eine deutliche Abhängigkeit zwischen Hämoglobin und Reticulocyten zeigten. Den höchsten Korrelationskoeffizienten von $r = -0,61$ wiesen die Eisen-Patientinnen auf, gefolgt von den Eisen+Folsäure-Patientinnen mit $r = -0,53$ und den Wöchnerinnen unter Placebo-gabe mit $r = -0,46$, wobei die untere Signifikanzgrenze bei $r = \pm 0,423$ lag.

Am Ende der Untersuchungen waren die Beziehungen nicht mehr vorhanden.

C. Untersuchung der Hämatokritwerte

1. Mittelwerte und zeitliche Verläufe

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n.weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme in 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	Zunahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	24	35,7	39,6	42,5	3,9	2,9	6,8
Eisen	23	36,5	39,6	41,6	3,1	2,0	5,1
Eisen + Folsäure	15	37,4	40,1	42,1	2,7	2,0	4,7

Tabelle 5 : Hämatokritmittelwerte vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett

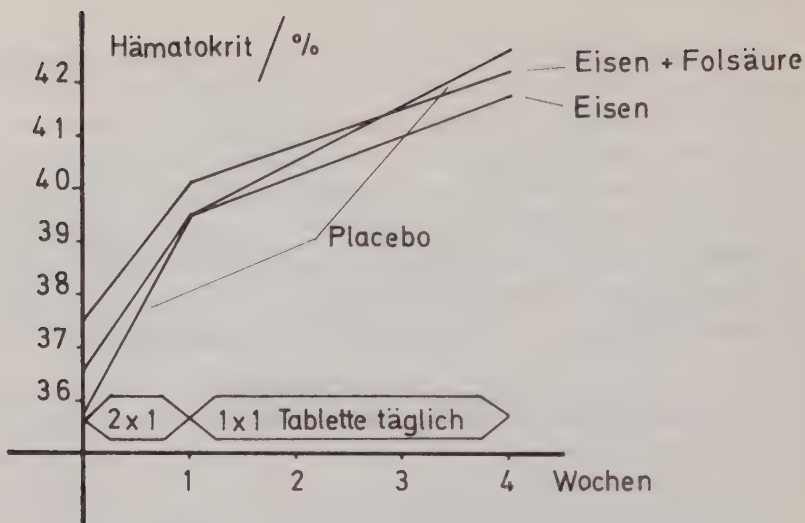


Abb. 8 : Mittlere Hämatokritwerte im zeitlichen Verlauf

Nach Tabelle 5 und Abb. 8 haben die Mönchinnen unter Placebo-gabe einen um fast 2% höheren Hämatokritanstieg aufzuweisen, als die unter Eisen bzw. unter Eisen+Folsäure, der hauptsächlich in der ersten Behandlungswoche zustande kam. Die Eisen+Folsäure-Gruppe verzeichnet den geringsten Hämatokritzuwachs, hatte aber auch den höchsten Ausgangswert, während die Placebo-Gruppe vom niedrigsten Ausgangswert beginnen konnte.

In der statistischen Auswertung reichten die 2% Differenz der Placebo-Patientinnen jedoch nicht aus, um ein unterschiedliches Verhalten im Vergleich zu den anderen Patientinnen zu manifestieren. Durch die zweifaktorielle Varianzanalyse des Hämatokrits wurden sowohl Anfangs- als auch Mittel- und Endwerte als nicht signifikant unterschiedlich befunden.

2. Hämatokrit in Abhängigkeit von der Hb-Konzentration

Abb. 9 : Hämatokritwerte in Abhängigkeit von der Hb-Konzentration zu Beginn, nach 7 Tagen und am Ende einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäuretherapie im Wochenbett

Auf den ersten Blick sieht man bei Versuchsbeginn nur die lineare Beziehung zwischen Hämatokritwert und Hb-Konzentration. Einige Punkte der Placebo-Patientinnen liegen jedoch etwas außerhalb. Sie zeigen einen niedrigen Hämatokritwert bei einer verhältnismäßig hohen Hb-Konzentration.

Nach 7 Tagen bildet sich dieses Phänomen mit dem allgemeinen Hämoglobin- und Hämatokritanstieg zurück und am Ende der Studie

o = Placebo

+ = Eisen

• = Eisen + Folsäure

Hämatoxilin

%

50
45
40
35
30
25

Abg.

10 12 14 16

zu Beginn

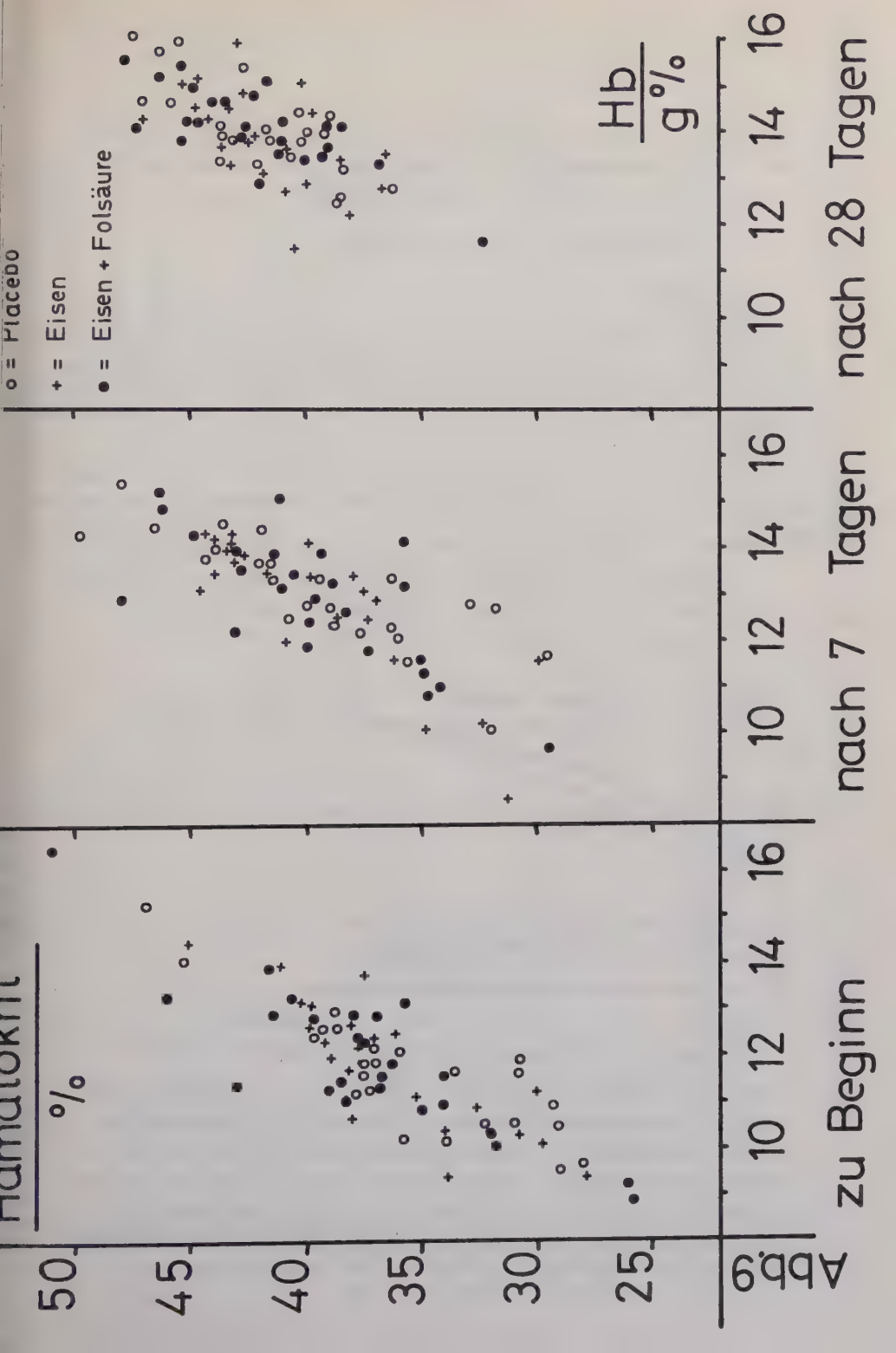
10 12 14 16

nach 7 Tagen

10 12 14 16

nach 28 Tagen

$\frac{Hb}{g\%}$



ist nichts mehr von dieser Beziehung zu sehen. Alle Werte gruppieren sich um eine Gerade mit der Gleichung $y = 2x$ ($2x$, weil die Punkte auf der Abszisse mit doppeltem Abstand aufgetragen sind).

D. Untersuchung der Erythrocytenzahlen

1. Mittelwerte

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n.weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme in 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	Zunahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	24	3,7	4,2	4,6	0,5	0,4	0,9
Eisen	27	4,0	4,3	4,6	0,3	0,3	0,6
Eisen + Folsäure	25	4,0	4,3	4,6	0,3	0,3	0,6

Tabelle 6 : Mittlere Erythrocytenzahlen vor, während und nach einer Behandlung mit Placebo, Eisen und Eisen+Folsäure im Wochenbett in Millionen / mm^3

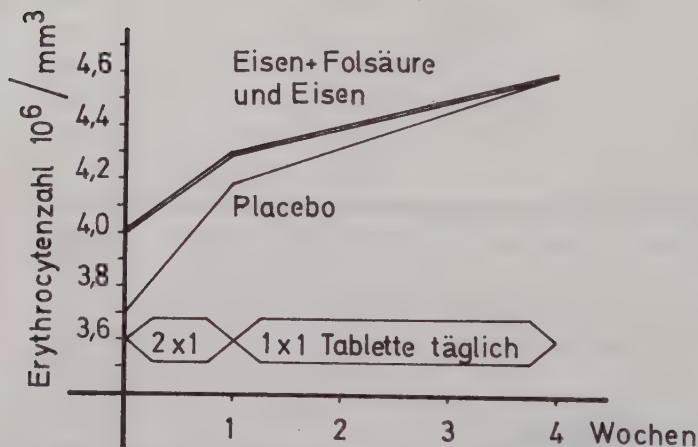


Abb. 10 : Mittlere Erythrocytenzahlen im zeitlichen Verlauf

Auch bei den Erythrocytenzahlen verzeichnet die Placebo-Gruppe den stärksten Zuwachs. Einschränkend muß aber auch hier gesagt werden, daß der Anfangswert wesentlich niedriger liegt, als bei den Patientinnen unter Eisen- bzw. Eisen+Folsäuretherapie. Das machte sich auch bei der zweifaktoriellen Varianzanalyse der Erythrocytenzahlen bemerkbar ; sie zeigte für den Anfangswert der Placebo-Patientinnen eine gewisse Erniedrigung an, die aber noch nicht gesichert war.

Erythrocytenzahl $\cdot 10^6 / \text{mm}^3$

5,0

4,5

4,0

3,5

3,0

Abb. 11

10 12 14 16

zu Beginn

10 12 14 16

nach 7 Tagen

10 12 14 16

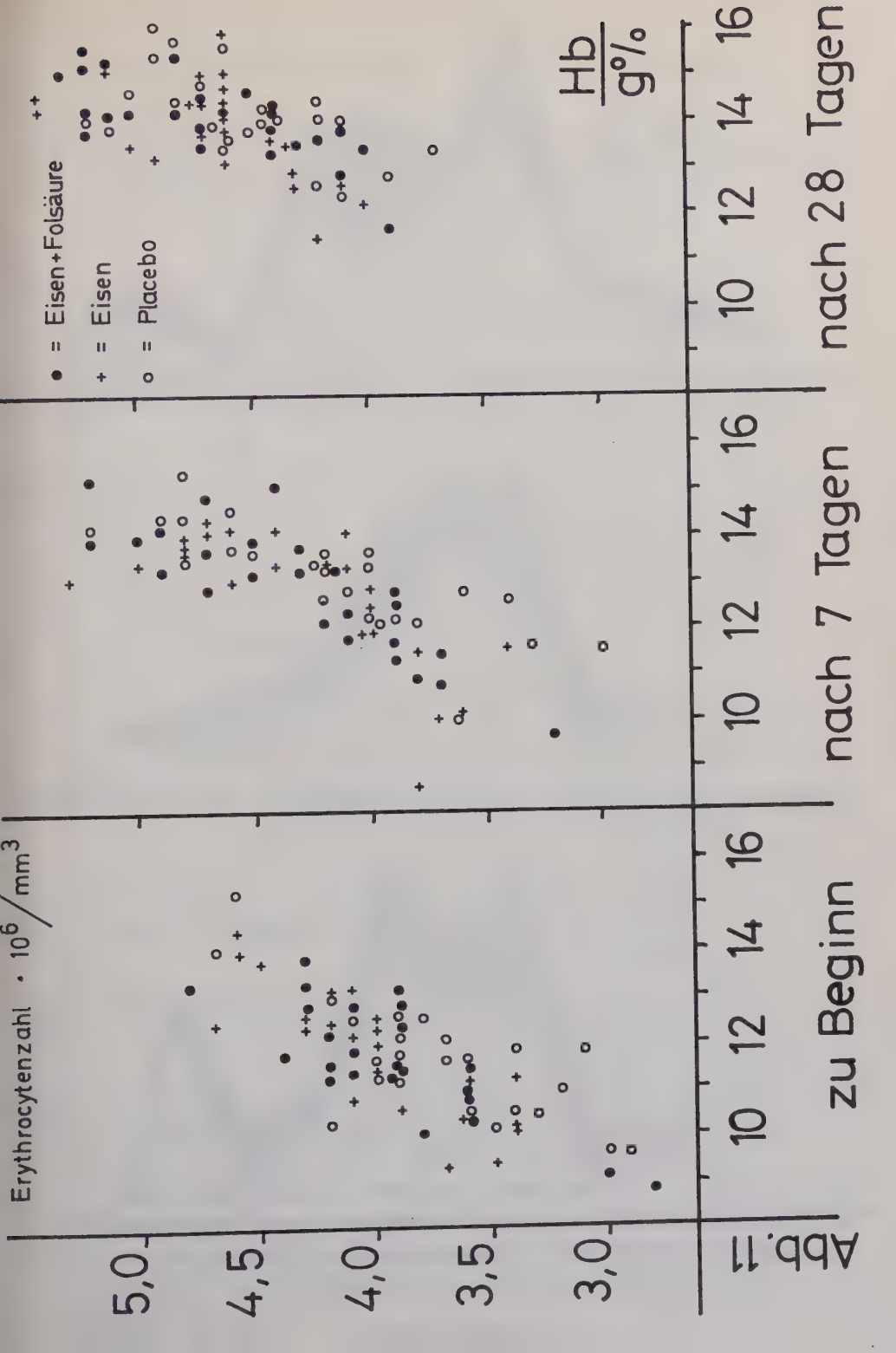
nach 28 Tagen

• = Eisen+Folsäure

+ = Eisen

o = Placebo

$\frac{\text{Hb}}{\text{g\%}}$



2. Erythrocytenzahlen in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration

Abb. 11 : Erythrocytenzahlen in Abhängigkeit von der Hb-Konzentration vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett

Es zeigt sich eine gewisse Ähnlichkeit zum Diagramm 9, nur liegen die Punkte hier etwas weiter verstreut um die gedachte Gerade $y=2x$. Zu Beginn sondern sich die Werte der Placebo-Patientinnen ebenfalls ein wenig nach rechts unten ab, was eine größere Hb-Konzentration bei kleinerer Erythrocytenzahl bedeutet. Diese Erscheinung verschwindet aber wie beim Hämatokrit nach 7 und 28 Tagen.

3. Berechnung des Hämoglobingehalts der Erythrocyten

Da es sich bei der Eisenmangelanämie um eine hypochrome und bei der Folsäuremangelanämie um eine hyperchrome Anämie handelt, war es zweckmäßig, den Hämoglobingehalt pro Erythrocyt zu berechnen und das Verhalten während der Behandlung zu untersuchen.

$$\text{Hämoglobingehalt/Ery} = \text{Hb}_E = \frac{\text{Hämoglobinkonzentration}}{\text{Erythrocytenzahl}}$$

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2. Tabl./Tg	n. weiteren 21 Tg bei 1. Tabl./Tg
Placebo	24	31,60	32,00	30,80
Eisen	23	30,00	29,98	29,95
Eisen + Folsäure	25	30,40	30,10	30,50

Tabelle 7 : Mittlerer Hb_E vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett in pg

Die Mittelwerte des Hb_E sind bei allen Behandlungsgruppen völlig unauffällig und werden durch die unterschiedliche Therapie nicht beeinflusst. (Normbereich Frauen, 20 - 40 Jahre = 28 - 34 pg ; $\bar{x} = 31,2$ pg ; Geigy-Tabellen)

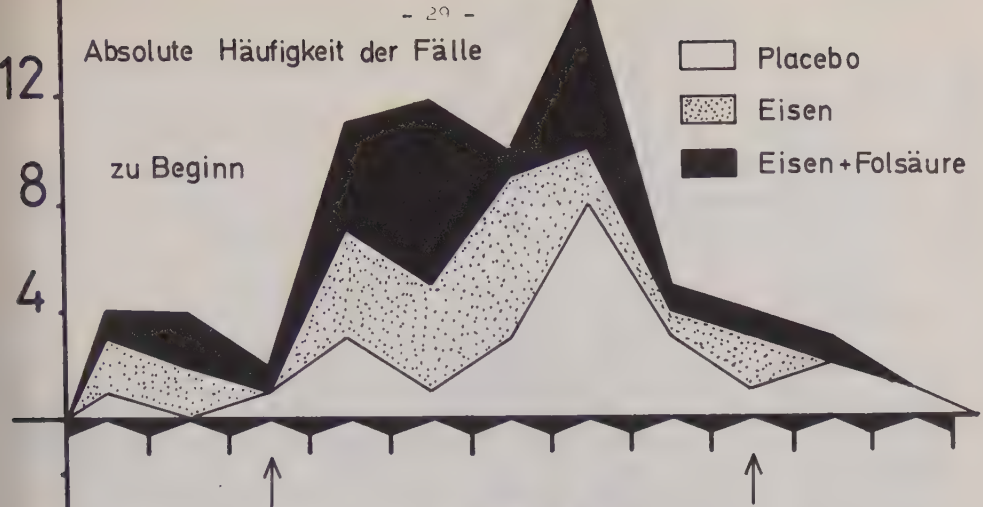
Abb. 12 : Absolute Häufigkeit einzelner Hb_E -Intervalle im Verlauf der Untersuchungen

Im Diagramm 12 liegen etwa 84% der Werte in den genannten Normgrenzen. 10 Fälle befinden sich insgesamt über und 25 unter dem Normalbereich. Von den 10 Patientinnen mit größerem Hb_E als 34 pg

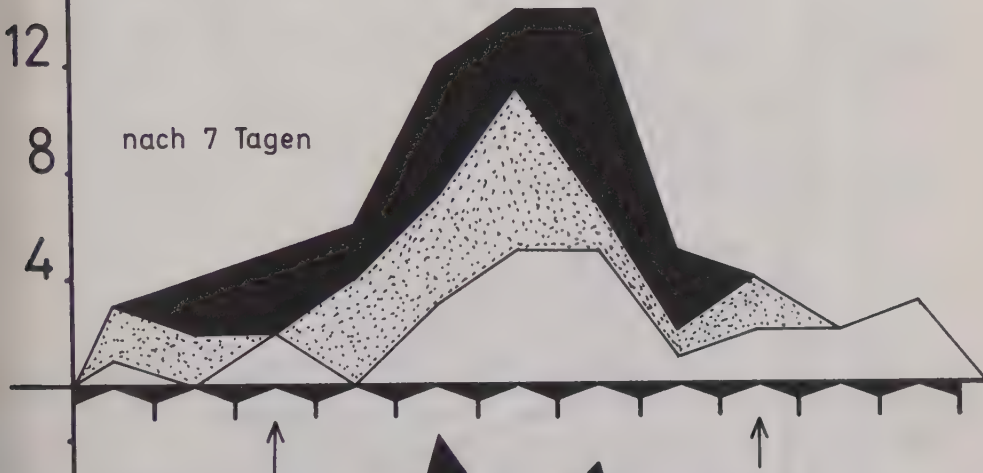
Absolute Häufigkeit der Fälle

- Placebo
- Eisen
- Eisen+Folsäure

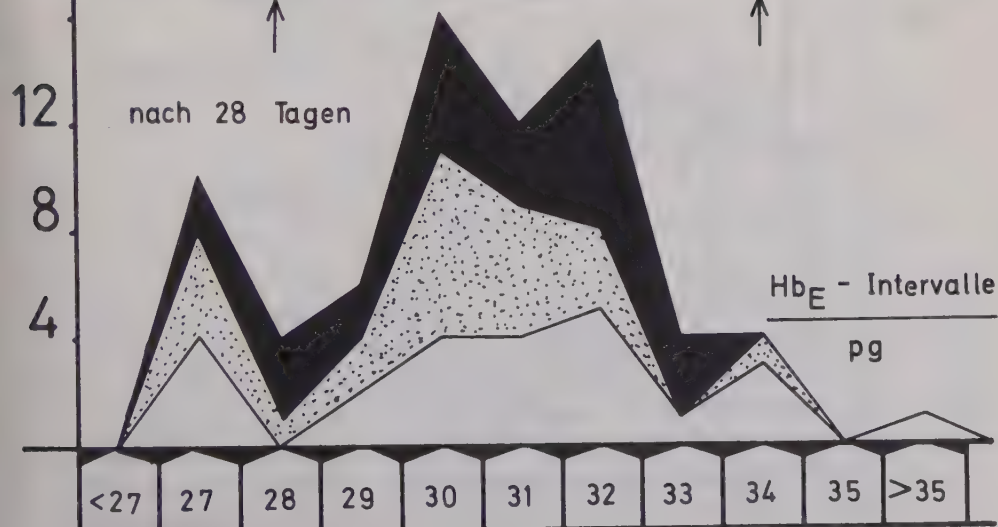
zu Beginn



nach 7 Tagen



nach 28 Tagen



Hb_E - Intervalle
pg

Abb. 12

Normalbereich

sind 9 Placebo- und eine Eisen+Folsäure-Patientin. Bei den Wöchnerinnen mit einem Hb_E unter 28 pg sind die Gruppen etwa gleichmäßig vertreten. Die Hb_E -Werte im Normalbereich verhalten sich unauffällig, sodaß keine differenzierte Aussage möglich ist.

E. Untersuchung der Leukocytenzahlen

1. Mittelwerte und zeitliche Verläufe

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n.weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Abnahme in 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	Abnahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Abnahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	24	10642	9412	7500	1230	1062	3092
Eisen	23	10767	8635	7022	2152	1613	3765
Eisen + Folsäure	25	10440	9056	6796	1364	2260	3644

Tabelle 8 : Leukocytenzahlen pro mm^3 (Mittelwerte) vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett

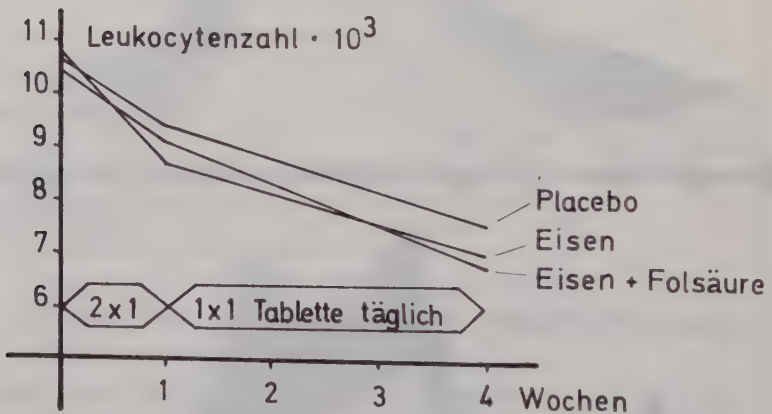


Abb. 13 : Mittlere Leukocytenzahlen im zeitlichen Verlauf

Diagramm 13 zeigt einen stetigen Abfall der Leukocytenzahlen bei allen Wöchnerinnen im Verlauf des Behandlungszeitraums. Man sieht zwar deutlich, daß die Werte der Placebo-Patientinnen nicht so stark zurückgehen, wie z.B. die der Eisen-Patientinnen, aber da der höchste und niedrigste Wert am Ende nur um weniger als 1000, am Anfang sogar nur um ca. 500 Leukocyten/ mm^3 auseinanderliegen, ist diese Tatsache als bedeutungslos anzusehen. Die Varianzanalyse bestätigt das oben Gesagte. Der Leukocytenabfall im zeitlichen Verlauf ist

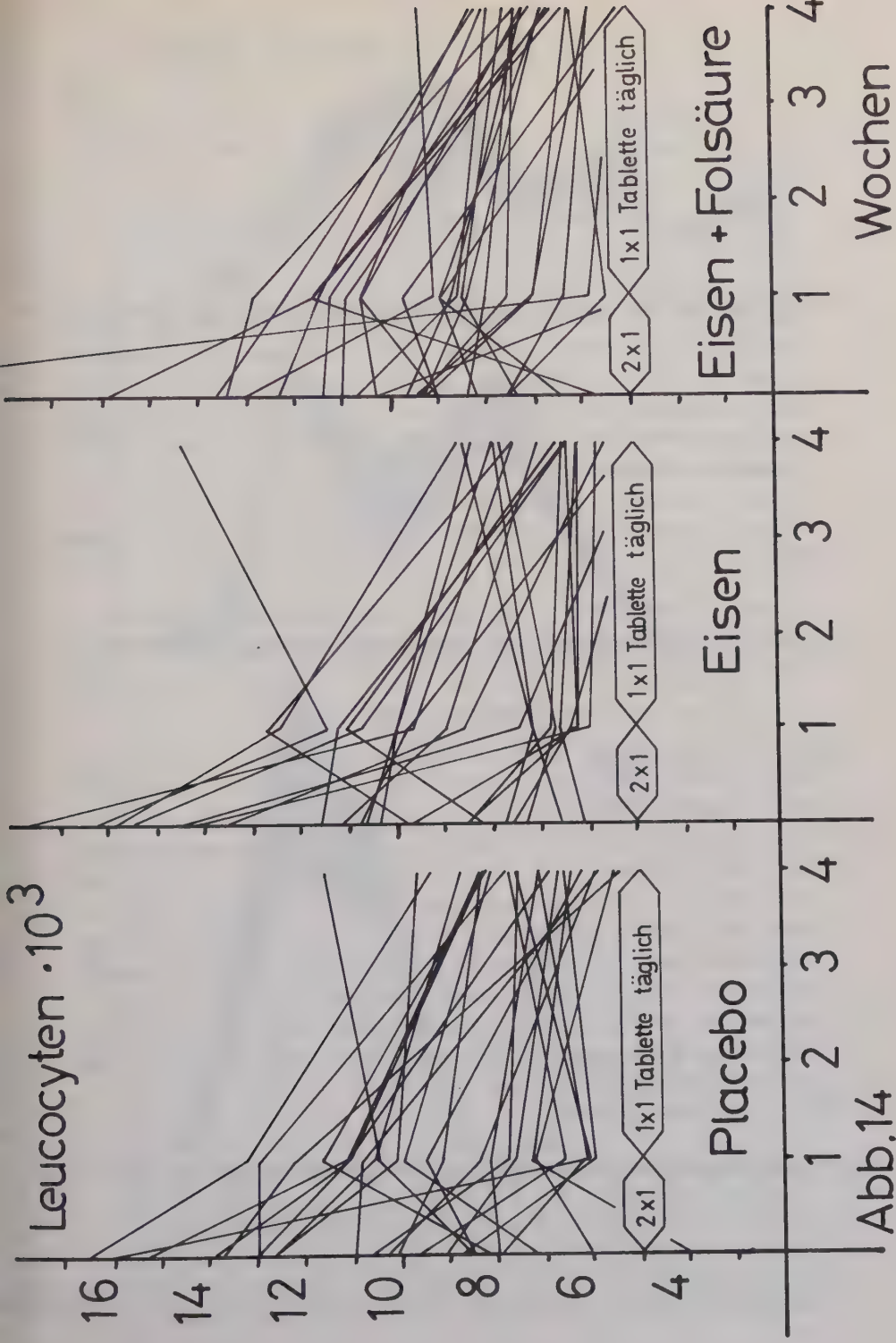


Abb.14

gesichert, aber beim Vergleich der verschiedenen Gruppen lassen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

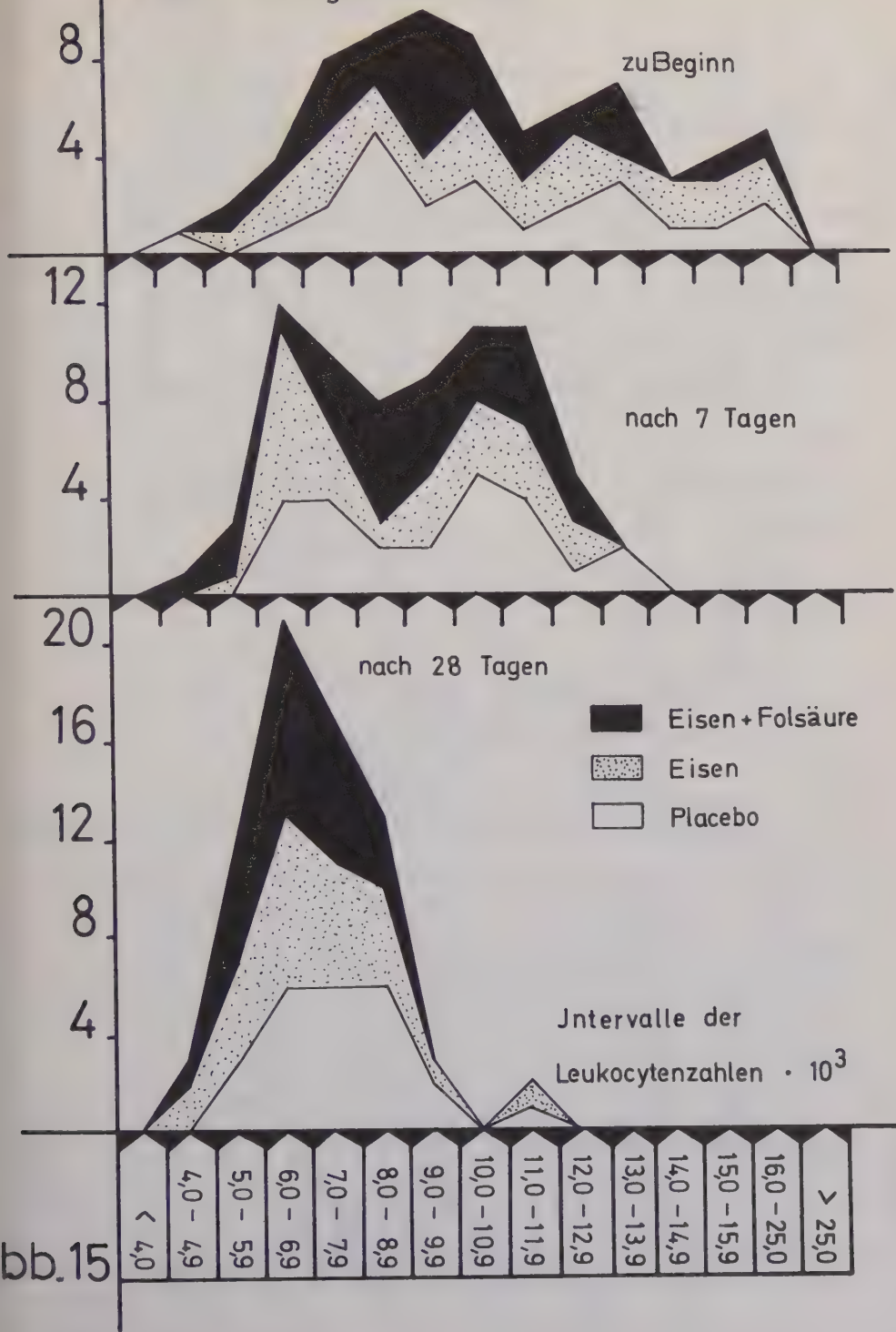
Abb. 14 : Verlauf der Leukocytenzahlen bei den einzelnen Patientinnen

Die zu Beginn der Untersuchungen weit streuenden Leukocytenzahlen (von 4000 - 22400) verringern sich schon nach einer Woche auf ca. 5000 - 14000 und bewegen sich dann nach 4 Wochen fast ausnahmslos nur noch zwischen 4500 und 9500. Es gibt einige Verläufe, die sich nicht dem allgemeinen Leukocytenabfall im Wochenbett anpassen, etwa ein starker Abfall zwischen der ersten und zweiten Kontrollblutentnahme und dann wieder ein Anstieg der Leukocytenzahl zwischen der zweiten und dritten Blutentnahme, aber diese Fälle gehören zu den Ausnahmen und können den Gesamteindruck, einen stetigen Abfall vom Beginn bis zum Ende der Studie nicht verwischen.

2. Absolute Häufigkeit des Auftretens bestimmter Leukocytenzahlen

Abb. 15 : Häufigkeitsverteilungen der Leukocytenzahlen zu Beginn, nach 7 Tagen und nach 20 Tagen einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung

Diese Art der Darstellung läßt gut sichtbar werden, wie sich die Durchschnittswerte zusammensetzen, ob aus großen und kleinen Zahlen oder vielleicht solchen, die eng um den Mittelwert schwanken. Vor der Behandlung liegt das Maximum der Leukocytenzahlen zwischen 8000 und 11000, aber es gibt auch noch Spitzen bei 13000 und 16000. Diese Kurve ist weit von einer Normalverteilung entfernt. Nach 7 Tagen und 2 Kapseln pro Tag kann man eine interessante Zweigipfelung erkennen. In der Eisen+Folsäure-Gruppe sind die beiden Gipfel nicht so deutlich ausgeprägt und außerdem etwas nach rechts verschoben. Am Ende der Behandlung bildet die Häufigkeitsverteilung der Leukocytenzahlen eine klassische Normalverteilungskurve. Das Maximum befindet sich zwischen 5000 und 9000.



F. Untersuchung der Mittleren Segmentzahlen der Leukocyten

1. Mittelwerte und zeitliche Verläufe

Gruppe	n	Beginn	nach 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	n. weiteren 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme in 7 Tg bei 2 Tabl./Tg	Zunahme in 21 Tg bei 1 Tabl./Tg	Zunahme insgesamt in 28 Tg
Placebo	24	2,64	2,65	2,70	0,01	0,15	0,16
Eisen	13	2,70	2,73	2,83	0,03	0,10	0,13
Eisen + Folsäure	25	2,69	2,75	2,88	0,06	0,13	0,19

Tabelle 9 : Durchschnittswerte der Mittleren Segmentzahlen der Leukocyten vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett

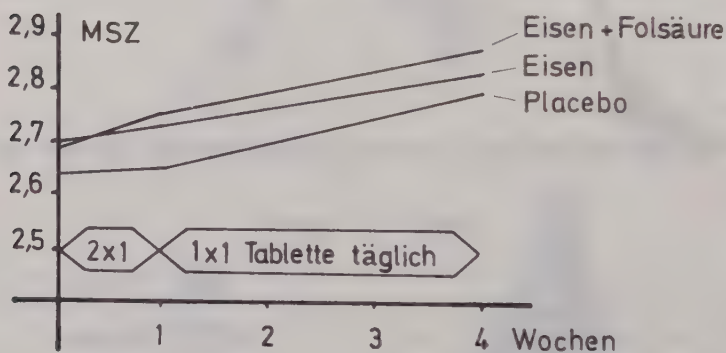


Abb. 16 : Durchschnittswerte der Mittleren Segmentzahlen der Leukocyten im zeitlichen Verlauf

Die Mittleren Segmentzahlen der neutrophilen Granulocyten zeigen im Mittel in allen drei Behandlungsgruppen einen gleichmäßigen Anstieg um 0,15 bis 0,19. Die Wöchnerinnen unter Eisen+Folsäure gehen vom höchsten Anfangswert aus und erreichen trotzdem noch den größten Anstieg von 0,19. Die Verläufe der Placebo- und Eisenpatientinnen sind ziemlich ähnlich, obwohl die Eisenpatientinnen mit einem höheren Ausgangswert beginnen. Betrachtet man den Anstieg der Mittleren Segmentzahlen in den einzelnen Untersuchungsintervallen, so verzeichnen die Wöchnerinnen unter Placebo-Gabe in den ersten 7 Tagen den kleinsten Zuwachs von 0,01 und in den folgenden 21 Tagen mit 0,15 den größten. In der statistischen Auswertung wird auch der kleinste Anstieg als signifikant befunden, das heißt, die Mittlere Segmentzahl ist in allen drei Versuchsgruppen unter der

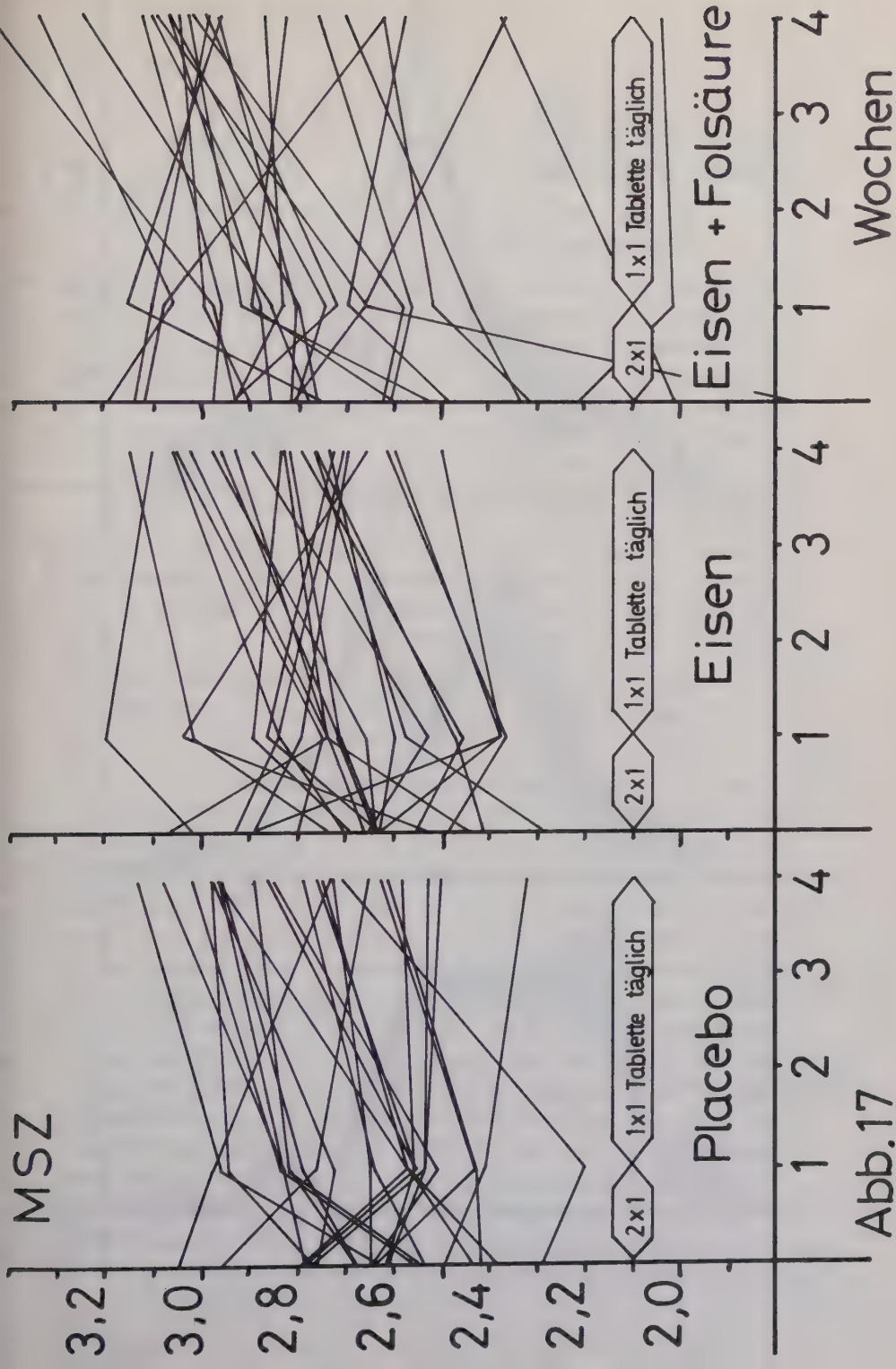


Abb.17

Behandlung größer geworden. Dieses Verhalten ist wie bei den anderen Blutwerten völlig gleichmäßig und läßt keine Gruppe besonders hervortreten.

Abb. 17 : Mittlere Segmentzahlen der einzelnen Patientinnen im zeitlichen Verlauf

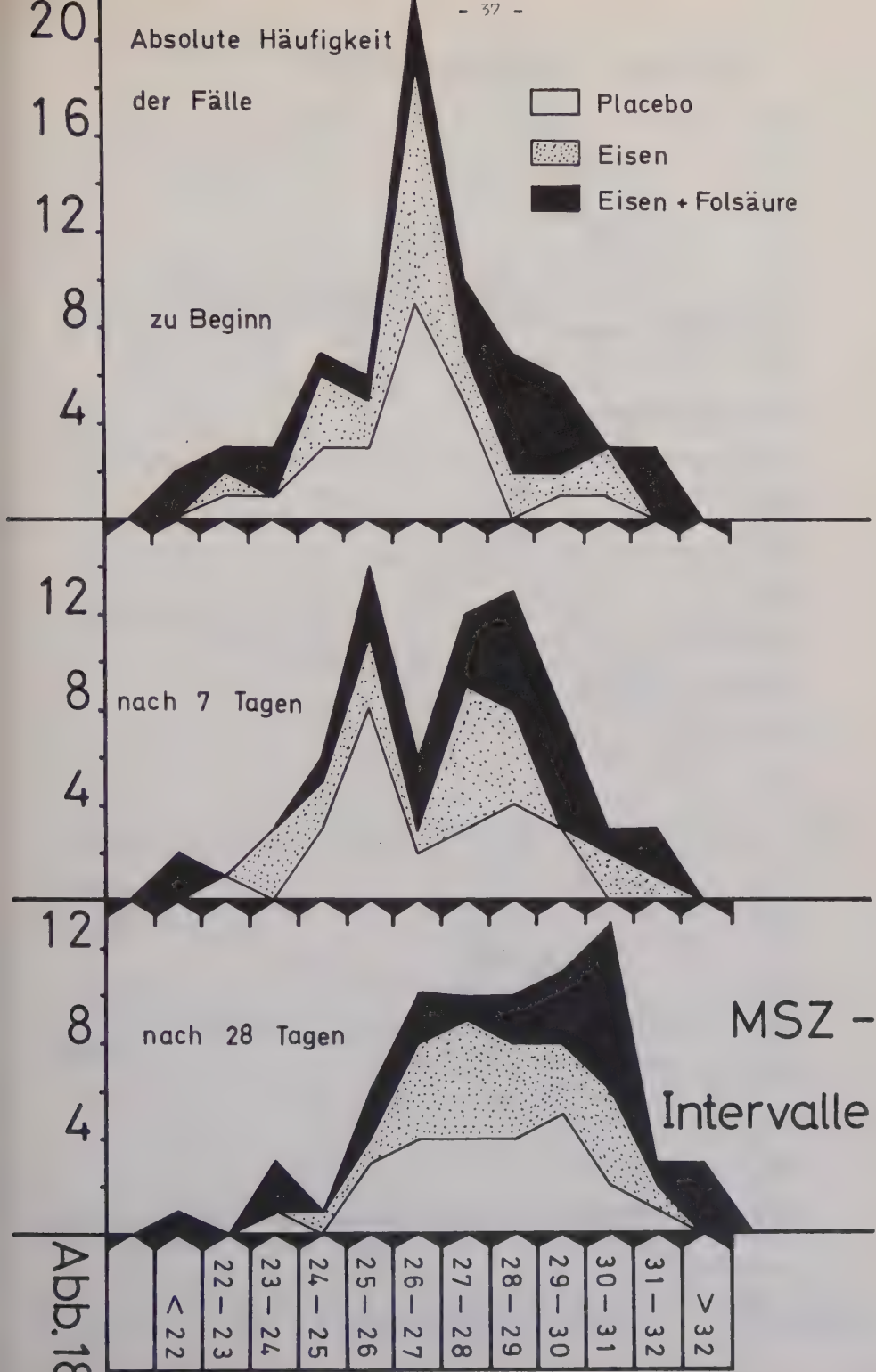
Der Verlauf der einzelnen Mittleren Segmentzahlen gibt im Diagramm 17 durchweg ein verwirrendes Bild, weil neben den dominierenden Fällen mit steigenden Werten auch viele fallende Verläufe auftreten. Wie aus Abb. 17 zu ersehen ist, haben die errechneten Mittelwerte nicht viel Aussagekraft, weil die einzelnen Mittleren Segmentzahlen zu allen Kontrollzeitpunkten sehr stark streuen. Deshalb soll im nächsten Punkt die Streuung analysiert werden.

2. Häufigkeitsverteilungen der Mittleren Segmentzahlen

Wie schon bei den Hämoglobinkonzentrationen und den Leukocytenzahlen wurde auch hier das Mittlere-Segmentzahl-Spektrum in Intervalle aufgeteilt und die absolute Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Werte über den Intervallen eingetragen.

Abb. 18 : Häufigkeitsverteilungen der Mittleren Segmentzahlen vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett

Zu Beginn der Untersuchungen sehen wir im Diagramm 18 eine annähernde Normalverteilung, wenn auch das Maximum der Eisen+Folsäure-Patientinnen etwas in den Bereich der höheren Mittleren Segmentzahlen verschoben ist. Die Maxima liegen zwischen 2,6 und 2,8, für die Eisen+Folsäure-Patientinnen wenig höher. Nach 7 Tagen und 2 Kapseln pro Tag zeigt sich eine Zweiteilung der Häufigkeitskurve, von der am stärksten die Wöchnerinnen unter Placebo- und Eisengabe, weniger die unter Eisen+Folsäure betroffen sind. Es resultieren ein Maximum bei 2,5 - 2,6 und ein zweites bei 2,7 - 3,0. Auch hier dominieren die Wöchnerinnen unter Eisen+Folsäure im höheren Mittleren-Segmentzahl-Bereich. Bei der letzten Blutkontrolle nach 28 Tagen wird diese Tendenz dahingehend abgewandelt, daß sich anstelle der beiden Maxima ein breitgestrecktes Plateau gebildet hat, das im Bereich 2,5 - 3,1 liegt und ca. 90% der Werte enthält. Abschließend bemerkt verhalten sich die Mittleren Segmentzahlen in diesem Punkt umgekehrt wie die Hämoglobinkonzentrationen und die Leukocytenzahlen. Während wir dort von keiner Normalver-



Mittlere Segmentzahl

- 38 -

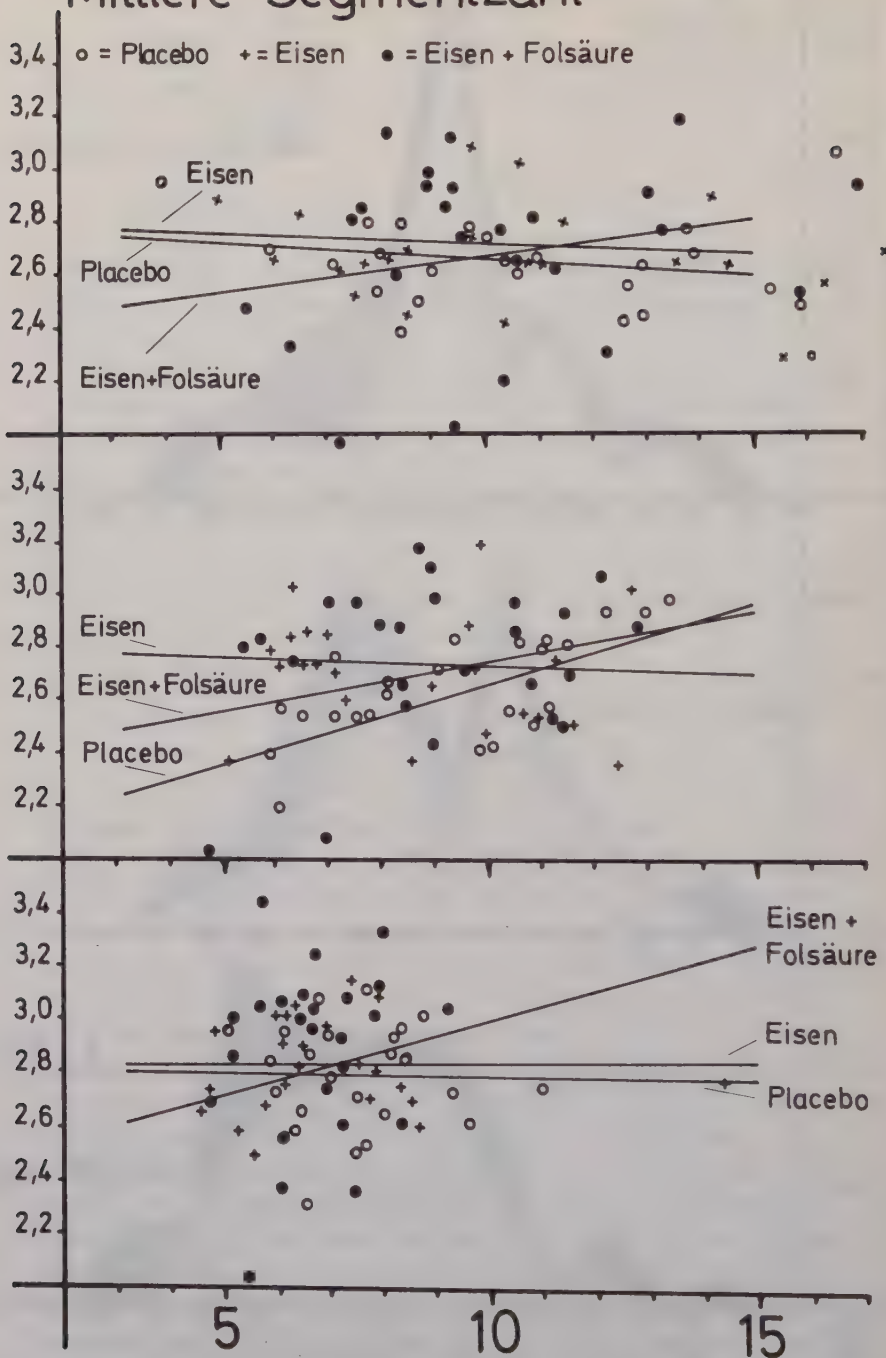


Abb.19 Leukocytenzahl · 10³ / mm³

teilung ausgehen konnten, aber zum Schluß eine erhielten, war bei den Mittleren Segmentzahlen zu Beginn eine Normalverteilung vorhanden, die aber zum Ende der Untersuchungen hin verlorenging.

3. Betrachtung des Verhaltens der Mittleren Segmentzahlen in Abhängigkeit zur jeweiligen Leukocytenzahl

Abb. 19 : Mittlere Segmentzahlen in Abhängigkeit von der Leukocytenzahl vor, während und nach einer Behandlung mit Placebo, Eisen und Eisen+Folsäure im Wochenbett

Zu Beginn sind alle Werte gleichmäßig über das Diagramm verteilt. Die Leukocytenzahlen erstrecken sich von 4000 bis 22400 und die Mittleren Segmentzahlen von 1,76 bis 3,19. Nach 7 Tagen fällt auf, daß abgesehen von einer Ausnahme in der Placebogruppe nur bei Leukocytenzahlen über 10000 Mittlere Segmentzahlen $< 2,8$ vorkommen, wogegen 9 Eisen+Folsäure- und 6 Eisenpatientinnen bei einer Leukocytenzahl von weniger als 10000 eine Mittlere Segmentzahl $> 2,8$ aufweisen. Am Ende der Untersuchungen liegen die Leukocytenzahlen etwa zwischen 5000 und 10000 und die Mittleren Segmentzahlen zwischen 2,03 und 3,45. Von den Wöchnerinnen unter Placebogabe haben nur 3 eine größere Mittlere Segmentzahl als 3,0 im Vergleich zu 5 Eisen- und 11 Eisen+Folsäure-Wöchnerinnen.

Die Konstruktion der Regressionsgeraden in die Diagramme macht deutlich, daß die Eisen+Folsäure-Gruppe zu allen drei Kontrollzeitpunkten eine positive Korrelation zwischen Leukocytenzahl und Mittlerer Segmentzahl besitzt, was für die Placebogruppe nur für die Blutentnahme nach 7 Tagen gilt. Die Eisenpatientinnen zeigen während der gesamten Behandlung keinerlei Beziehungen zwischen Leukocytenzahl und Mittlerer Segmentzahl. Nach der statistischen Berechnung der Korrelationen ist aber nur das Verhalten der Placebo-Patientinnen nach 7 Tagen signifikant. Die Beziehungen, die die Wöchnerinnen unter Eisen+Folsäure aufzeigen und die daraus abzuleitende Aussage : je größer die Leukocytenzahl umso größer die Mittlere Segmentzahl, lassen sich statistisch nicht beweisen.

4. Betrachtung der Segmentzahl der einzelnen Leukocyten

Die Mittlere Segmentzahl gibt nur eine ungenügende Aussage über die Segmentzahl der einzelnen Leukocyten, denn eine hohe Mittlere Segmentzahl kann beispielsweise durch viele 4- mit nur wenig 2-segmentigen Zellen oder durch einige 6- mit vielen 3-segmentigen Zellen zustan-

3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400

zu Beginn

Häufigkeit (absolute) von
Leukocyten mit einer
bestimmten Segmentzahl

- 40 -

3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400

nach 7 Tagen

Placebo
Eisen
Eisen + Folsäure

3200
2800
2400
2000
1600
1200
800
400

nach 28 Tagen

Segmentzahl

Abb. 20

1

2

3

4

5

6

dekommen. Deshalb wurde in den folgenden Tabellen und Diagrammen die absolute und die relative Häufigkeit der gezählten Leukocyten über den jeweiligen Segmentzahlen aufgetragen.

Abb. 20 : Absolute Häufigkeit der Leukocyten mit einer bestimmten Segmentzahl vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett

Diagramm 20 macht deutlich, daß sich die Mittleren Segmentzahlen in der Mehrzahl aus 3-, 2- und 4-segmentigen Leukocyten zusammensetzen; Stabkernige (= 1-segmentige) und 5-segmentige sind nur gering, 6-segmentige so gut wie gar nicht beteiligt. Die einzige Veränderung, die der Versuchsablauf in den Diagrammen hinterläßt, ist ein Zurückgehen der 2-segmentigen und ein Ansteigen der 3- und 4-segmentigen Zellen. Die prozentuale Aufteilung der verschiedensegmentigen Leukocyten ist aus Tabelle 10 und Abb. 21 zu ersehen.

	zu Beginn			nach 7 Tagen			nach 28 Tagen		
Segm. zahl	Plac.	Eisen	Eisen+ Fols.	Plac.	Eisen	Eisen+ Fols.	Plac.	Eisen	Eisen+ Fols.
1	5,8	6,2	7,7	6,3	5,5	5,8	4,5	3,6	4,3
2	36,5	33,6	31,8	34,5	33,7	30,0	28,4	28,1	26,3
3	46,7	48,0	45,9	47,8	46,8	48,6	52,0	51,8	48,3
4	9,9	11,0	12,8	10,2	12,7	14,4	14,0	14,8	18,8
5	1,1	1,2	1,8	1,2	1,3	1,2	1,1	1,7	2,3
6	0,004	0,01	0,004	0,02	0,004	0,004	0,000	0,004	0,004

Tabelle 10 : Relative Häufigkeit von Leukocyten mit einer bestimmten Segmentzahl vor, während und nach einer Placebo-, Eisen- und Eisen+Folsäurebehandlung im Wochenbett in %

Abb. 21 : Relative Häufigkeit von Leukocyten mit einer bestimmten Segmentzahl

Abb. 21 und Tabelle 10 bestätigen zunächst die Beobachtungen aus Diagramm 20. Darüberhinaus kann man sehen, daß die Eisen+Folsäure-Patientinnen am Zuwachs der 4-segmentigen Leukocyten am stärksten beteiligt sind. Außerdem ist eine generelle Abnahme der Stabkernigen während des Versuchsablaufs zu verzeichnen. Übersegmentierte Zellen mit 6 und mehr Segmenten spielen zu keinem Zeitpunkt der Behandlung eine Rolle.

Häufigkeit

%

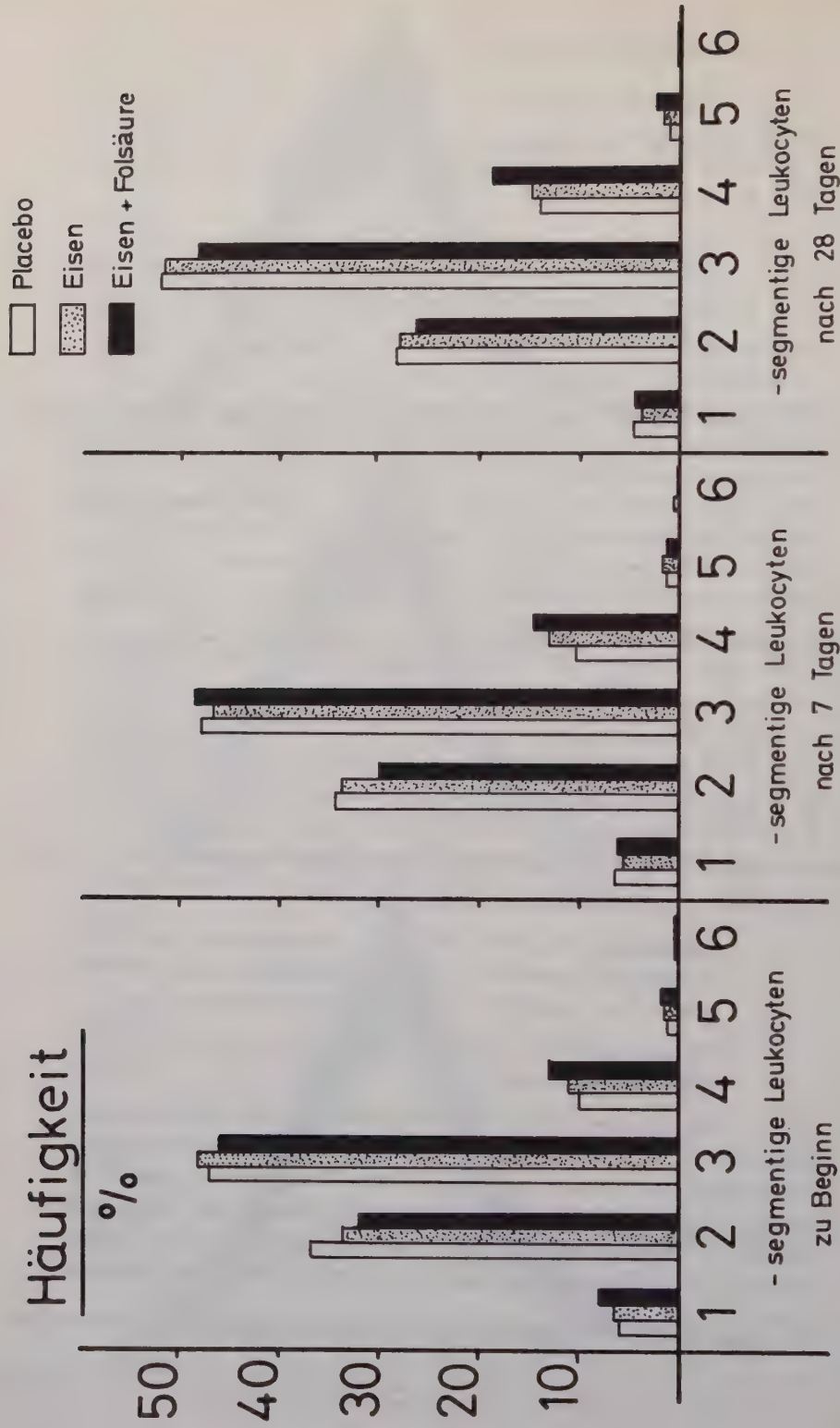


Abb. 21

K O R R E L A T I O N E N

P L A C E B O - G R U P P E												
	zu Beginn				nach 7 Tagen				nach 28 Tagen			
	Hb	Reti	Leuko	MSZ	Hb	Reti	Leuko	MSZ	Hb	Reti	Leuko	MSZ
Hb	1,00	-0,23	0,43	0,08	1,00	-0,46	-0,26	0,00	1,00	-0,25	0,02	0,08
Reti	-0,23	1,00	0,08	0,24	-0,46	1,00	0,12	0,02	-0,25	1,00	0,16	0,02
Leuko	0,43	0,08	1,00	-0,21	-0,26	0,12	1,00	0,68	0,02	0,16	1,00	0,00
MSZ	0,08	0,24	-0,21	1,00	0,00	0,02	0,68	1,00	0,08	0,02	0,00	1,00

E I S E N - G R U P P E												
	zu Beginn				nach 7 Tagen				nach 28 Tagen			
	Hb	Reti	Leuko	MSZ	Hb	Reti	Leuko	MSZ	Hb	Reti	Leuko	MSZ
Hb	1,00	-0,14	0,15	-0,05	1,00	-0,61	0,21	0,20	1,00	-0,09	0,14	-0,10
Reti	-0,14	1,00	0,09	0,01	-0,61	1,00	-0,01	0,10	-0,09	1,00	0,40	0,27
Leuko	0,15	0,09	1,00	-0,14	0,21	-0,01	1,00	-0,06	0,14	0,40	1,00	0,03
MSZ	-0,05	0,01	-0,14	1,00	-0,20	0,10	-0,06	1,00	-0,10	0,27	0,03	1,00

E I S E N + F O L I S Ä U R E - G R U P P E												
	zu Beginn				nach 7 Tagen				nach 28 Tagen			
	Hb	Reti	Leuko	MSZ	Hb	Reti	Leuko	MSZ	Hb	Reti	Leuko	MSZ
Hb	1,00	-0,24	-0,15	0,01	1,00	-0,53	-0,28	0,07	1,00	0,00	0,34	0,05
Reti	-0,24	1,00	0,18	-0,19	-0,53	1,00	0,42	-0,12	0,00	1,00	-0,38	0,15
Leuko	-0,15	0,18	1,00	0,22	-0,28	0,42	1,00	0,26	0,34	-0,38	1,00	0,18
MSZ	0,01	-0,19	0,22	1,00	0,07	-0,12	0,26	1,00	0,05	0,15	0,18	1,00

D I S K U S S I O N

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit Eisen und Eisen+Folsäuregaben im frühen Wochenbett ein unterschiedliches Verhalten der Hämoglobinregeneration und der Mittleren Kernsegmentzahl der neutrophilen Granulocyten gegenüber einer unbehandelten Vergleichsgruppe erzeugen können.

Die Hämoglobinregeneration wird bei Wöchnerinnen von drei wesentlichen Faktoren beeinflusst. Nach den Angaben von Heinrich haben fast alle Frauen am Ende der Schwangerschaft einen prälatenten Eisenmangel, das heißt, die Eisendenots in Leber, Milz und Knochenmark sind weitgehend entleert, das Serumeisen ist aber noch normal. Mit der Geburt tritt eine völlige Änderung der hormonellen Situation ein und damit eine Beeinflussung des Wasserhaushalts. Es werden etwa 3 - 5 l interstitielle Flüssigkeit und 600 - 800 ml vermehrtes Plasmavolumen ausgeschieden, die auf die Hämoglobinkonzentration einen Verdünnungseffekt ausüben. Durch den Blutverlust unter der Geburt wird die Erythropoese stimuliert (Göltner).

Bei den Patientinnen, die mit Placebos behandelt wurden stieg die Hämoglobinkonzentration in der ersten Woche um 0,20 g/die an. In den folgenden drei Wochen der Behandlung war der Hämoglobinzuwachs mit 0,05 g/die nur noch geringfügig. Unter der oralen Gabe von Ferroglycokollsulfat fand in den ersten 7 Tagen mit 0,13 g/die ebenfalls der stärkste Hämoglobinanstieg statt, während im zweiten Teil der Behandlung nur noch 0,05 g/die synthetisiert wurden. Auch eine Kombination von Folsäure und Ferroglycokollsulfat war nicht in der Lage, eine Beschleunigung der Hämoglobinregeneration zu bewirken. Der Hämoglobinwert erhöhte sich in dieser Gruppe in der ersten Woche um 0,14 g/die und in den folgenden 21 Tagen um 0,06 g/die .

Die Ergebnisse der Placebo-Gruppe stimmen weitgehend mit den Beobachtungen von Göltner überein, der bei unbehandelten Frauen mit leichten Anämien im frühen Wochenbett zunächst einen Abfall der Hämoglobinkonzentration bis zum 4.-5. Tag post partum feststellte und dann einen steilen Anstieg, der der ersten " Behandlungswoche " der vorliegenden Arbeit entspricht. Da bisher über die Hämoglobinregeneration im frühen Wochenbett noch keine Doppelblindversuche vorliegen, muß man die gefundenen Hämoglobinzuwachsraten mit denen bei allgemeinen Eisenmangelanämien zB. nach Menorrhagien oder nach operativen Blutverlusten vergleichen. Moore und Brown beschreiben

den hämatologischen Effekt einer Eisentherapie bei einem Ausgangswert $< 7,5 \text{ g\%}$ mit $0,2 - 0,3 \text{ g\%}$ Hämoglobinzuwachs pro die und bei Ausgangswerten $> 7,5 \text{ g\%}$ mit $0,1 - 0,2 \text{ g\%}$ pro die. Schwab beobachtete bei postoperativen Blutungsanämien vom 14.- 18. Tag der oralen Eisentherapie einen durchschnittlichen Anstieg des Hämoglobins von $12,60$ auf $13,10 \text{ g\%}$, das entspricht $0,071 \text{ g\%}$ pro die.

Daraus geht hervor, daß die Hämoglobinzuwachsraten unter Eisen und Eisen+Folsäure in der vorliegenden Doppelblindstudie zwar denen anderer Autoren entsprechen, aber weder mit Eisen noch mit Eisen+Folsäure die Hämoglobinverhältnisse gegenüber Placebogaben verbessert werden konnten. Dies steht im Gegensatz zur allgemeinen Ansicht einer rascheren Hämoglobinregeneration unter Eisen- bzw. Eisen+Folsäuretherapie.

Die Gründe dafür sind in folgenden Überlegungen zu suchen.

In den ersten Wochenbetttagen kommt es zur Ausschwemmung der schwangerschaftsbedingten vermehrten interstitiellen Flüssigkeit und des erhöhten Plasmavolumens; daraus resultiert ein Anstieg der Hämoglobinkonzentration in den ersten 8 - 10 Tagen post partum. Beweisend für diese Aussage ist das Verhalten der Placebo-Patientinnen, denn diese hätten, um den erzielten Hämoglobinanstieg durch eigene Hämoglobinsynthese zu erreichen, pro Tag etwa 34 mg Fe^{++} resorbieren müssen. Die tägliche Nahrung enthält aber nur ca. 10 mg Eisen, wovon nur etwa 10% also 1 mg resorbiert werden.

Mit der Geburt wird der mütterliche Eisenbedarf stark reduziert und hängt nur noch vom Erschöpfungszustand des Eisenhaushalts ab. Außerdem stehen der Wöchnerin neben dem Nahrungseisen noch zusätzliche Eisenmengen zur Verfügung: das Myoglobineisen aus dem sich zurückbildenden Uterus, sowie das Eisen aus dem während der Schwangerschaft erhöhten Erythrocytenvolumen. Das sind zusammen etwa $400 - 600 \text{ mg Fe}^{++}$, eine Menge, die ausreichen würde, ein völlig erschöpftes Eisendepot in den retikuloendethelialen Systemen von Leber, Milz und Knochenmark wieder aufzufüllen.

Bekanntlich werden die täglichen Zuwachsraten bei steigendem Hämoglobinwert immer kleiner. Sie gehen schließlich so weit zurück, daß der Eisengehalt der Nahrung und die oben erwähnten zusätzlichen Eisenquellen der Mutter ausreichen, um den Hämoglobinwert ganz zu normalisieren. Das Vorliegen eines prälatenten Eisenmangels mit entleerten Eisendepots hat auf diese Entwicklung keinen Einfluß, denn diese werden erst nach der vollständigen Normalisierung der

Hämoglobinkonzentration wieder gefüllt (Jasinski/Roth, Schulten/Pribilla) .

Nach der ersten Woche war die Hämoglobinkonzentration in allen Gruppen schon fast auf Normalwerte angestiegen und deshalb fehlte jetzt der Reiz für eine dem Eisenangebot entsprechende verstärkte Hämoglobinsynthese. Dafür sprechen auch die Reticulocytenzahlen, die zu diesem Zeitpunkt mit 12 - 13 % zwar noch erhöht waren, aber eine fallende Tendenz aufwiesen. Göltner registrierte bei normalen Blutverlusten unter der Geburt in etwa die gleichen Reticulocytenwerte. Eine größere Erythropoetinausschüttung mit starker Erhöhung der Reticulocytenzahlen konnte er erst bei Blutverlusten zwischen 1000 und 1500 ml beobachten.

Es muß allerdings auch diskutiert werden, daß das Ferroglycokoll-sulfat sowie das Ferroglycokollsulfat/Folsäure-Gemisch nur so gering resorbiert wurde, daß es keinen Einfluß auf die Erythronese nehmen konnte. Dieser Beweis ist aber nur durch eine radioaktive Markierung zu erbringen (Heinrich 1968) .

Die fehlende Wirkung der Folsäure auf die Hämoglobinregeneration deckt sich mit Beobachtungen Heinrichs et al., die durch einen Folatezusatz zu Eisenpräparaten weder die Absorbierbarkeit noch die Verfügblichkeit des Eisens verbessert sahen.

Das weiße Blutbild ist zu Beginn der Untersuchungen durch die reaktive Leukocytose geprägt, die als Ausdruck erhöhter Abwehrvorgänge in der frühen Wochenbettphase (Uteruswunde) allgemein bekannt ist. Im Durchschnitt lagen die Leukocytenzahlen zu diesem Zeitpunkt bei etwa $10600 / \text{mm}^3$ und fielen im Laufe der Behandlung ohne Unterschied in den einzelnen Gruppen auf ca. $7100 / \text{mm}^3$ ab. Die Mittleren Kernsegmentzahlen der neutrophilen Granulocyten lagen vor der Behandlung auf einem auffallend niedrigen Mittelwert von 2,68 und stiegen unter der Therapie um 0,16 auf 2,84 an, ebenfalls ohne Besonderheiten in den einzelnen Gruppen. Auch Leikam fand bei seinen Untersuchungen der Mittleren Segmentzahlen im Wochenbett einen relativ niedrigen Wert (2,95 gegenüber 3,05 am Ende der Schwangerschaft; zum weiteren Vergleich die Mittlere Segmentzahl Kitays für Wöchnerinnen: 2,90) . Zwischen der Mittleren Segmentzahl und der jeweiligen Leukocytenzahl wurden von einer Ausnahme abgesehen (die Placabo-Gruppe bei der Blutentnahme nach 7 Tagen) keine statistisch signifikanten Beziehungen festgestellt.

Das Ansteigen der Mittleren Segmentzahlen ist bei den vorliegenden Untersuchungen eine Resultierende aus mehreren Tendenzen, denn man

sieht nebeneinander Patientinnen mit ansteigender, abfallender, gleichbleibender oder sich wechselweise verhaltender Mittlerer Segmentzahl, ohne daß sich ein Zusammenhang zu Behandlungsmodus, Alter, Parität oder Blutverlust unter der Geburt feststellen ließe. Das kommt auch in den Häufigkeitsverteilungen zum Ausdruck, denn während alle anderen Blutwerte am Ende der Behandlung eine mehr oder weniger ausgeprägte Normalverteilung bilden, sind die Häufigkeitsgipfel der Mittleren Segmentzahlen völlig unregelmäßig auf der Abszisse verteilt.

Die Arbeiten Leikams und Kitays, sowie auch die vorliegenden Untersuchungen zeigen zu einem Zeitpunkt, an dem die Folsäurekonzentration erwartungsgemäß am niedrigsten ist, dem frühen Wochenbett, eine auffallend niedrige Mittlere Segmentzahl. Dies steht im Gegensatz zu den Beobachtungen V. Herberts, der unter Folsäuremangelbedingungen ein Ansteigen der Mittleren Segmentzahl beschrieb. Möglicherweise spielte der Folsäuremangel bei den untersuchten Patientinnen nur eine untergeordnete Rolle, aber das erklärt noch nicht das Absinken der Mittleren Segmentzahl im Wochenbett.

Der von Leikam vorgeschlagenen Erklärung, die niedrige Mittlere Segmentzahl sei auf die reaktive Leukocytose im frühen Wochenbett zurückzuführen, bei der viele junge Zellen mit noch unsegmentierten Kernen in die Blutbahn eingeschleust würden, muß entgegengehalten werden, daß es zu Beginn der Behandlung keine statistischen Beziehungen zwischen Leukocytenzahl und der Mittleren Segmentzahl gab. Für die Erklärung Leikams spricht die aus Tabelle 10 und Abb. 21 hervorgehende Beobachtung, wonach sich der Anteil der Stabkernigen und 2-segmentigen Leukocyten unter der Therapie durchschnittlich von 6,6 auf 4,1 % bzw. von 34,0 auf 27,6 % verringerte, während sich die 3- und 4-segmentigen Zellen von 46,9 auf 50,7 % bzw. von 11,2 auf 15,9 % vermehrten. Da sich die Beteiligung der 5- und 6-segmentigen Zellen im Verlauf der Untersuchungen nicht veränderte und dazu immer kleiner als 2 % war, ist die gesamte Veränderung der Mittleren Segmentzahl im Verlauf der Studie auf die obengenannten Anteilsverschiebungen zurückzuführen.

Versucht man die genannten Erkenntnisse zu deuten, so stellt sich die Mittlere Segmentzahl als eine Größe dar, die sich bei starkem Folsäuremangel erhöht und bei einer Leukocytose mitunter erniedrigt, daneben aber sicherlich noch von anderen Faktoren beeinflusst wird, die man heute noch nicht kennt. Sie ist zur Beurteilung von

leichten und mittelschweren Folsäuremangelzuständen nicht geeignet. Hier ist die Diagnosestellung nur durch eine direkte Folatbestimmung im Serum möglich.

Die sich abschließend stellende Frage nach der Zweckmäßigkeit einer prophylaktischen Eisen- und Folsäuretherapie im Wochenbett muß dahingehend beantwortet werden, daß sie in der vorliegenden Untersuchungsreihe keine sichtbaren Erfolge brachte; allerdings wurden im wesentlichen nur leichte und mittelschwere Anämien behandelt. Durch den im Vergleich zur Schwangerschaft geringeren Eisenbedarf der Wöchnerin und eine beträchtliche Menge endogen zur Verfügung stehenden Eisens kann mit zusätzlichen Gaben keine raschere Auffüllung der Eisendepots erreicht werden. Ob es zu einer beschleunigten Rekonvaleszenz kommt, läßt sich nur mittels radioaktiver Markierung bzw. Sternalpunktion beweisen.

Auch eine Folsäuretherapie hat im Wochenbett keinen sichtbaren Effekt, denn die rote Blutbildung bleibt unbeeinflusst, und die Synthese des Kernmaterials, gemessen an den weißen Blutzellen, wird nicht verbessert.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 85 Frauen wurde im frühen Wochenbett der Einfluß von Eisen und Eisen+Folsäure auf die Hämoglobinregeneration und das Verhalten der Leukocytensegmentzahl im Doppelblindversuch überprüft. Dazu wurden je ein Drittel der Patientinnen mit Placebos, Eisen und mit einem Eisen+Folsäure-Gemisch behandelt. Die Eisenkapseln enthielten 562,5 mg Ferroglycokollsulfat-Komplex und die Eisen+Folsäurekapseln zusätzlich 480 µg Folsäure; die Placebos bestanden im Wesentlichen aus Kohlehydratverbindungen. Jede Wöchnerin nahm vom 3.-5. Tag post partum beginnend zunächst eine Woche lang zwei Tabletten pro Tag und anschließend drei Wochen lang eine täglich. Zu Beginn, nach einer Woche und am Ende der Behandlung wurden je eine Blutentnahme durchgeführt und Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert, Erythrocyten-, Reticulocyten- und Leukocytenzahl und die mittlere Kernsegmentzahl der neutrophilen Granulocyten bestimmt.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen :

1. In der Placebo-Gruppe stieg die Hämoglobinkonzentration innerhalb von 4 Wochen von 11,7 auf 14,1 um 2,4 g%.
2. Unter der Eisenbehandlung erhöhte sich der Hämoglobinwert um 1,9 von 11,9 auf 13,8 g%. Statistisch bestand kein Unterschied zur Placebo-Gruppe.
3. Die Eisen+Folsäure-Gaben führten zu einem Hämoglobinanstieg von 11,9 auf 14,1 um 2,2 g%. Somit ließ sich gegenüber den unbehandelten Frauen weder mit Eisen noch mit Eisen+Folsäure eine Verbesserung der Hämoglobinregeneration erzielen.
4. Die Hämatokritwerte und die Erythrocytenzahlen verhielten sich entsprechend den Hämoglobinkonzentrationen. Die Reticulocyten fielen unter der Therapie von etwa 15% auf 8% ab, ohne daß sich Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachweisen ließen.
5. Die zu Beginn der Untersuchungen erhöhten Leukocytenzahlen ($10600/\text{mm}^3$) normalisierten sich unabhängig von der Behandlung.
6. Die Segmentzahl der Leukocyten ist nicht als Parameter für leichte und mittelschwere Folsäuremangelsituationen zu verwenden. Es gibt statistisch keine signifikanten Beziehungen zwischen der Leukocytenzahl und der jeweiligen Mittleren Segmentzahl. Unter den Eisen+Folsäuregaben kam es nicht zu einer spezifischen Veränderung (Abfall) der Mittleren Segmentzahl. --

Die vorliegenden Ergebnisse stellen eine systematische prophylaktische Eisen- bzw. Eisen+Folsäuretherapie bei leichten und mittelschweren Anämien im Wochenbett in Frage.

L I T E R A T U R

1. Anderson, B.; B. Belchar : The urinary and faecal excretion of radioactivity after oral doses of ^3H -folic acid. Brit. J. Haemat. 6(1960)165
2. Andrew, M.M.; B.S. Schweigert : Studies and the measurement of the folic acid and citrovorum factor potencies of certain natural products. Arch. Biochem. Biophys. 44(1953) 165
3. Begemann, H. : Klinische Hämatologie. G. Thieme Verlag Stuttgart 1970 S. 325
4. Beutler, E.; V.F. Fairbanks; J.L. Fahey : Clinical disorders of iron metabolism. New York : Grune and Stratton 1963
5. Bjerre, B. : Study of haematological effect of prophylactic folic acid medication in pregnancy. Acta Obst. Gyn. Scand., 46 Suppl. 7(1966)71
6. Campbell, R.C. deutsch: P. Ihm : Statistische Methoden für Biologie und Medizin. G. Thieme Verlag, Stuttgart
7. Chanarin, I : Diagnosis of folate deficiency in pregnancy. Acta Obst. Gyn. Scand. 46 Suppl. 7(1966)39
8. Chanarin, I.; D. Rothman; V. Berry : Iron deficiency and its relation to folic acid status in pregnancy, folate status and requirement in pregnancy. Brit. med. J. 1(1965)480 ; Brit. med. J. 1(1966)390
9. Chanarin, I.; D. Rothman; J. Perry; D. Stratful : Normal dietary folate, iron and protein intake, with particular reference to pregnancy. Brit. med. J. 2(1968b)394
10. De Leeuw, N.K.M.; L. Löwenstein; J.H. Hsieh : Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. Medicine Baltimore 45(1966)291
11. Denco, C.W. u.a. : The excretion of B-Complex Vitamins by normal adults on a restricted diet. Arch. Biochem. 11(1946)109
12. Geigy : Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage
13. Göltner, E. : Erythropoietin in der Schwangerschaft und nach der Geburt. Arch. Gyn. 200(1964)60
14. Göltner, E. : La concentration de l'hémoglobine sanguine dans la grossesse et après l'accouchement. Gynéc. Obstét. (Paris) 64(1965)69
15. Göltner, E. : Der Folsäuregehalt des Blutes in Schwangerschaft und Wochenbett. Gebh. u. Frauenheilk. 32(1972) 510-513
16. Göltner, E. : Eisenmangel in der Schwangerschaft. - Höchst
17. Haering, M. : Häufigkeit, Ursache und Bedeutung der Schwangerschaftsanämie. Med. Welt 20(1969) 352
18. Hallmann : Klinische Chemie G. Thieme Verlag
19. Hansen, H.A. : On the diagnosis of folic acid deficiency Stockholm 1964
20. Hansen, H.A. : On the diagnosis of folic acid deficiency Acta Obst. Gyn. Scand. 46 Suppl. 7(1966)13

21. Heinrich, H.C. u.a. : Intestinale ⁵⁹Fe-Resorption und prälatenter Eisenmangel während der Gravidität des Menschen. Klin. Wschr. 46(1968)199
22. Herbert, V. : Symposium on folate acid deficiency in man. Proc. Roy. Soc. Med. 57(1964)377
23. Herbert, V. : Drugs effective in Megaloblastic Anaemias (Vitamin B₁₂ and folic acid) General considerations Chapter 64 S.1410
24. Hibbard, B.M.; E.D. Hibbard and T.N.A. Jeffcoate : Folic acid and Reproduction. Brit. med. J. II 1963 1430 Acta Obst. Gyn. Scand. 44(1965)375
25. Hibbard, B.M. : Defective folate metabolism in pathological conditions of pregnancy; FIGLU-excretion in pregnancy. Acta Obst. Gyn. Scand. 46 Suppl. (1966) 47 - 69
26. Hibbard, E.D. : FIGLU-excretion in pregnancy Acta Obst. Gyn. Scand. 46 Suppl. 7(1966)61
27. Huber, H.; und K. Schlagetter : Die megaloblastären Schwangerschaftsanämien. Der Internist 4(1963)148
28. Huber, H. und K. Schlagetter : Die klinische Bedeutung der Schwangerschaftsanämien. Arch. Gyn. 191(1959)617
29. Jasinski, B. u. O. Roth : Die larvierte Eisenmangelkrankheit. Basel ; Schwabe 1954
30. Jasinski, B. u. E. Diener : Zur Frage der Häufigkeit des larvierten Eisenmangels bei Frauen, insbesondere bei Graviden und Wöchnerinnen. Gynaecologia (Basel) 133(1952)293
31. Jukes, T.H. : Assay of Compounds with folic acid activity. Methods of Biochem. Analysis New York 1955 S.121
32. Kitay, D.Z.; W.J. Hogan; B. Eberle; T. Mynt : Neutrophil hypersegmentation and folic deficiency in pregnancy. Am. J. Obst. Gyn. 104(1969)1163
33. Leikam, G. : Die Bedeutung der Segmentzahl der neutrophilen Leukocyten des peripheren Blutes zur Früherkennung eines Folsäuremangels in Schwangerschaft und Wochenbett. Dissertation 1972
34. Löwenstein, L.; Pick, Ch. and N. Philpott : Megaloblastic anaemia of pregnancy and puerperium. Am. J. Obst. Gyn. 70(1955)1309
35. Lund, O.J. : Studies on the iron deficiency anaemia of pregnancy. Am. J. Obst. Gyn. 62(1951)947
36. Maree et al : To-days drugs - Prophylactic iron and folic acid in pregnancy. British. Med. J. 1248 - 1250 14.11.64
37. Mantzos, I. : Kompetitive Proteinbindungstechnik ermittelt exact Folsäurenkonzentration Med. Trib. Nr. B 47 19.11.71
38. Moore, C.V.; E.B. Brown : Der Eisenstoffwechsel Documenta Geigy 7
39. Pritchard, J.A. : Megaloblastic anaemia during pregnancy and the puerperium. Am. J. Obst. Gyn. 83 (1962) 1004

40. Reizenstein, P : Errors and artefacts in serum folic acid assay . Acta med.scand. 178(1965)133
41. Roetz, R.u.H.-J.Merker : Die Bedeutung der Folsäure für Schwangerschaft und Entwicklung des Menschen. Therapiewoche 22,4,255(1972)
42. Roetz, R.u.K.D.Hampel : Veränderungen des Folatspiegels und der Eisensättigung des Serums bei Schwangeren. Teilergebnisse einer Längsschnittuntersuchung. Anat.Inst.FU Berlin
43. Santini, R.et al. : The folic acid co-factors forms in plasma and whole blood of patients with tropical sprue. Am.J.clin.Nutr. 18(1966)27
44. Schüssler, E. : Mikrobiologische Folsäurebestimmung im Blutserum während der Schwangerschaft. Dissertation 1972
45. Schulten, H. und W.Pribilla : Eisentherapie; in: Eisenstoffwechsel; Hrsg..J.Keiderling, Stuttgart:Thieme 1959
46. Schwab, J.;Witzmann, H.;: Orale oder intravenöse Eisentherapie ? Med.Welt 24/19 (1973) 797
47. Striegel, H. : Mikrobiologische Bestimmung des Folatspiegels im Serum von Nichtschwangeren und Mütterinnen. Dissertation 1972
48. Zachau-Christiansen, B.: The relative haemoglobin, iron, Vitamin B₁₂ and folic acid values in the blood of mothers and their newborn infants. Danish.Med.Bull. 9(1962)157

Für die Überlassung des Dissertationsthemas und die sorgfältige Beratung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit danke ich Herrn Prof.Dr.E.Göltner recht herzlich.

Weiter gilt mein Dank dem Direktor des Instituts für medizinisch-biologische Statistik der Universität Marburg, Herrn Prof.Dr.P.Ihm und seinen Mitarbeitern, für die biostatistische Auswertung der Arbeit, sowie dem Chefarzt des Zentrallabors des Städtischen Krankenhauses Fulda, Herrn Dr.R.Allner und seinen Mitarbeiterinnen, für die Bestimmung der Blutwerte der Versuchsteilnehmerinnen.

LEBENS LAUF

Am 16. März 1950 wurde ich, Reinhard Rüttger, als erstes Kind meiner Eltern Heinz und Anna Rüttger in Körle Kreis Melsungen geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die Volksschule in Körle und von 1960 bis 1966 die Realschule in Melsungen. Danach wechselte ich zum Geschwister-Scholl-Gymnasium in Melsungen über und erhielt dort im Juni 1968 mein Reifezeugnis.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1968/69 an der Philipps-Universität in Marburg und legte im Sommer 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Winter 1970/71 die ärztliche Vorprüfung ab.

Die ersten beiden klinischen Semester meines Studiums absolvierte ich an einem Lehrkrankenhaus der Universität Marburg, dem Städtischen Krankenhaus in Fulda, wo ich auch die vorliegende Dissertation anfertigte. Anschließend ging ich nach Marburg zurück, um dort mein Studium abzuschließen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten :

Braasch, Buchholz, Friderich, Ganz, Hensel, Hort, Jacob, Kaffarnik, Karlson, Linneweh, Martini, Petry, Rohen, Schleyer, Schmid, Straub, Thoenes, Krüne, Streicher, Dombrowsky, Allner, Faust, Göltnner, Hasen-
ever, Häßler, Rind, Schwab, Wette, Zitzmann, Awini, Nieth und Koch .

